

© Пальцын А.А., 2018  
УДК 616-092

Пальцын А.А.

## Саркопения

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8  
Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
Российская медицинская Академия последипломного образования, 123995, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

Саркопения (старческое уменьшение силы и массы мышц) прогрессировала в распространенности и тяжести проявления вместе с прогрессом медицины и развитием цивилизации. На заре человечества проблемы не было, поскольку до саркопении не доживали. Затем в течение многих тысяч лет с малым количеством стариков в популяции и отвлечением внимания инфекционными эпидемиями медицине было «не до неё». Следствия быстрого старения человечества в конце XX и начале XXI веков вывели саркопению из тени в разряд самых актуальных проблем современной медицины. Саркопения приобрела своё название около 30 лет назад, год назад вошла в международную классификацию болезней, а сегодня уже называется гериатрическим гигантом. Взлет популярности закономерен и достоин ещё большего внимания по двум причинам. Во-первых. Саркопенией обусловлены многие беды старости: физическая слабость, депрессия, боли, снижение качества жизни, оптимизма, трудоспособности, рост травматизма, инвалидность, утрата независимости, смертность. Во-вторых. Саркопения затрудняет и снижает двигательную активность, чем способствует развитию наиболее распространенных болезней, эпидемий неинфекционной природы: гипертонической болезни, атеросклероза, диабета, рака, деменции, воспалений, остеопороза. Профилактика и лечение саркопении отодвигает или предотвращает приход её «спутников».

**Ключевые слова:** старение; динапения; нагрузки; хрупкость; гериатрия; мышца; сила; тренировка.

**Для цитирования:** Пальцын А.А. Саркопения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(1): 113—121.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2018.02.113-121

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 15.12.2017

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>

## Sarcopenia

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 125315, Russia

Sarcopenia is a senile reduction in muscular force and mass. Sarcopenia prevalence and severity of manifestations have progressed together with the progress of medicine and development of the civilization. In the infancy of mankind, the problem was absent since people did not live to sarcopenia. Then for many thousand years, when old people were not numerous in the population, medicine was distracted by infectious epidemics and not interested in sarcopenia. Consequences of rapid aging of the population during the late 20th and early 21st centuries have brought sarcopenia from the shadows to the foreground as one of the most urgent problems of modern medicine. Sarcopenia acquired its name about 30 years ago, was included into the international classification of diseases a year ago, and today it is already called the geriatric giant. This increase in popularity is logical, and sarcopenia is worth even more extensive exploring for two reasons. First, sarcopenia causes many troubles of old age, such as physical weakness, depression, pains; impaired quality of life, optimism, and working capacity; more frequent traumas and disability; loss of independence; and high mortality. Second, sarcopenia complicates and reduces physical activity and, thereby, contributes to development of common diseases and non-infectious epidemics, including hypertension, atherosclerosis, diabetes, cancer, dementia, inflammations, osteoporosis. Prevention and treatment of sarcopenia delays or prevents the arrival of its «satellites».

**Key words:** aging; dynapenia; exercise; frailty; geriatrics; muscle; sarcopenia; strength; training.

**For citation:** Paltsyn A.A. SARKOPENIA *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2018; 62(2): 113—121. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2018.02.113-121

**For correspondence:** Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Received** 15.12.2017

*Когда же юность легким дымом  
Умчит веселья юных дней,  
Тогда у старости отыmem  
Всё, что отыметcя у ней.  
А.С. Пушкин*

Саркопения, известная как явление с доисторических времен, получила своё название всего лишь около 30 лет назад [1]. Название появилось вместе с осознанием важности проблемы. Предложивший название Rosenberg, обозначил им уменьшение силы и массы мышц, связанное с возрастом. Ундрицов с соавторами даёт такое определение: «Саркопения — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы» [2]. После многотысячелетнего пребывания в тени медицинского интереса и лишь год назад включенная в международную классификацию болезней [3], саркопения в последнее время стала привлекать всё большее внимание исследователей и врачей. Её даже называют новым гериатрическим гигантом [4]. Первичная и очевидная причина такого роста популярности саркопении — старение человечества. По прогнозу ВОЗ, в 2050 году 22% населения Земли будет в возрасте, превышающем 60 лет [5]. Старая, мы неизбежно и всё глубже погружаемся в сферу медицины. В Англии, например, люди старше 60 лет уже сейчас составляют 17% общей популяции и занимают 60% госпитальных мест [5]. Современная действительность заставила медицину понять, что многие беды старости: боли, снижение качества жизни, оптимизма, трудоспособности, рост травматизма в значительной мере обусловлены саркопенией. Это мрачноватая сторона проблемы, свидетельствующая о неотвратимости саркопении с её последствиями для всех, кому удастся до саркопении дожить. Она смягчается тем, что в современном быстром росте медицинского и общественного внимания к саркопении есть и «сдержанно оптимистическая» составляющая. Суть её заключается в возможности профилактики и лечения саркопении. Её можно отодвинуть на более поздний возраст и уменьшить тяжесть проявлений.

Саркопению обычно рассматривают как компонент синдрома frailty (за рубежом) или синдрома хрупкости (у нас). Конечно, можно было подобрать слову frailty более удачный русский перевод, чем хрупкость, но буду использовать это слово как, воз-

можно, уже знакомое читателю. Имеется в виду синдром, нарастающей с возрастом физической слабости, замедления движений и мыслительных реакций, уныния, подверженности различным болезням. Снижаются выносливость и все виды активности, нарастает несвязанная с ограничением в пище потеря веса, становится невозможно обходиться без посторонней помощи. Нарастает недостаточность функций многих органов (мультисистемное расстройство), нарушается гомеостаз. Выделяют 5 признаков хрупкости: немотивированное уменьшение массы тела (4 кг или 5% массы тела за год); уровня физической активности (меньше 1/5 от среднего расхода ккал, принятого для лиц данного пола и массы тела); скорости походки (менее 20% от средней для данного пола и роста); силы кисти (менее 20% от средней для данного пола и массы тела); нарастание худощавости. Лица с тремя показателями считаются хрупкими, с одним или двумя — прехрупкими [6, 7]. По этим критериям хрупкость была оценена в длительном (54 мес.) исследовании лиц старше 70 лет (без инвалидности на старте анализа), проводимом с 18-месячным интервалом [8]. Статус участников устанавливался по шкале: нехрупкость, прехрупкость, хрупкость. В ходе исследования 57,6% участников имели, по крайней мере, хотя бы один переход между состояниями нехрупкость, прехрупкость и хрупкость. Переходы с нарастанием хрупкости встречались чаще (43%), однако наблюдалось также и значительное число переходов с уменьшением хрупкости (23%). Следовательно, хрупкость оказалась состоянием, которое может быть хотя бы частично обратимо. Можно даже в весьма преклонном возрасте ликвидировать все проявления хрупкости. Значительное улучшение силовыми нагрузками двигательной функции описано у людей старше 90 лет [9]. На большом числе исследуемых (1079 человек в возрасте от 50 до 83 лет и состоянием здоровья от нормы до хрупкости) описана высокая эффективность аэробных силовых тренировок с постепенным нарастанием величины нагрузок при частоте занятий не менее 3 раз в неделю [10].

По приведенному выше перечню расстройств, характеризующему хрупкость, видно, что она, по сути, является комплексом негативных проявлений старости. Саркопения — наиболее постоянный компонент этого комплекса [9]. Саркопения может быть не только одним из расстройств, обуславливающих хрупкость, но и изолированно развившимся состоянием

без остальных проявлений хрупкости. В оценке хрупкости больше ориентируются на силовые показатели (силу легче измерить, чем массу мышц). Характерно снижение скорости ходьбы (меньше 0,8 м/с, тогда как за нормальную среднюю скорость принимается 4,0 м/с), силы кисти (меньше 26—30 кг для мужчин и 16—19 кг для женщин) [11]. Удобство диагностики саркопении по силовым показателям и тот факт, что между уменьшением мышечной массы и силы нет прямого соответствия, побудили Clark и Manini использовать в таких ситуациях термин динапения [12]. Они предложили этим словом называть уменьшение силы мышц, связанное с возрастом, но не с неврологическим или мышечным заболеванием считая, что уменьшение силы точнее предсказывает риск инвалидности и смерти, чем уменьшение мышечной массы [13]. Наблюдения в течение 5 лет изменений в четырехглавой мышце бедра у 1678 участников показали, что снижение силы мышц происходит быстрее, чем потеря мышечной массы и что сохранение или даже увеличение массы мышц не предотвращало возрастного уменьшения силы [14]. Этот факт объясняют сокращением числа мотонейронов и моторных единиц [15], замедлением у людей среднего и старшего возраста скорости включения моторных единиц [15], замедлением импульса мотонейрона [16]. Возрастное сокращение объема белого вещества [17] свидетельствует о развивающейся недостаточности нейрональных связей [18]. Скорость формирования и перестройки связей в моторной коре снижается у стариков по сравнению с людьми среднего возраста и молодыми [19]. В старости нарушается согласованность действия мышц агонистов и антагонистов, что также снижает силу сокращений [15]. Увеличение возраста сопровождается накоплением в мышцах адипоцитов, располагающихся как интра-, так и интермускулярно [20].

Возрастная атрофия мышц обычно начинает проявляться с 40 лет, вначале со средней скоростью 8% за десятилетие, а с 70 лет в среднем по 15% [21]. Что же касается силы, то эти авторы указывают следующую печальную тенденцию: снижение силы ног за десятилетие до 70 лет: 10—15%, а в последующие десятилетия по 25—40%. Часто мышечная атрофия комбинируется с накоплением жира и по весовым показателям может быть незаметна.

Причины саркопении известны: снижение физической активности, гормональные изменения, инсулинорезистентность, генетическая предрасположенность, нарушения аппетита, пищевая недостаточность, сниженный синтез белка, оксидативный стресс. Однако о механизме действия этих факторов известно не так много. Понятно, что такие анаболические стимулы, как инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1

(IGF-1), физические нагрузки, тестостерон усиливают синтез мышечных белков, стимулируют пролиферацию сателлитов и миобластов. Старение же способствует развитию противоположных изменений: малоподвижности, инсулинорезистентности, снижению уровня гормонов и IGF-1. Предполагаемая формальной логикой связь развития саркопении с возрастным уменьшением числа сателлитов, скорости их пролиферации и дифференцировки подтверждается на экспериментальных моделях [22]. В культуре дифференцировка старческих сателлитов существенно замедлялась в присутствии аутоыворотки и ускорялась сывороткой лошади или молодого человека [22, 23].

В 1997 году в журнале Nature появилась статья McPherron с сотрудниками [24] об открытии у мышей ещё одного представителя семейства трансформирующих факторов роста бета (TGF- $\beta$ ), названного авторами growth/differentiation factor-8 (GDF-8), а позже ставшего под названием миостатин популярным в медицине и, ещё более, в спорте и культуризме. Мыши с выключенным геном GDF-8 оказались значительно крупнее животных дикого типа. Мышцы у таких животных были в 2—3 раза объемнее за счет гиперплазии и гипертрофии волокон. Авторы пришли к заключению, что GDF-8 (миостатин) является негативным регулятором роста скелетных мышц. В связи с этим представляется обоснованным предположение о возможности целенаправленного снижения содержания миостатина для предотвращения и устранения саркопении.

При сниженной концентрации миостатина уменьшается накопление жира и улучшается метаболизм глюкозы [25] что открывает перспективу лечения ожирения и диабета. Однако путь от полученного в эксперименте факта до его использования в практической медицине оказался длинным, изобилующим неожиданностями и до сих пор незавершенным. Данные о возрастной динамике содержания миостатина не укладывались в схему обратной пропорциональности с развитием мышц. На эффект миостатина не меньше, чем его концентрация влияет чувствительность его рецепторов. Не обнаружилось и прямой связи между содержанием и активностью вещества. Выявились сложности в определении концентрации и регуляции посттрансляционной активности [26]. Уровень миостатина можно регулировать с помощью его антагониста (блокатора) фоллистатина, способного связываться и с рецепторами миостатина.

Активин А действует как миостатин и предлагается его использование в терапии с целью оптимизации соотношения польза-риск при мышечных заболеваниях человека [27]. Однако в регуляции мышечной массы как через миостатин, так и через активин А ещё много неясного, эти вещества действуют и на другие

системы организма. В связи со сложностью «миостатиновой» регуляции этот путь профилактики и лечения саркопении еще не достиг стадии клинического применения [28].

Биология и медицина последних лет характеризуются быстрым нарастанием свидетельства важной и нередко решающей роли митохондрий во множестве нормальных и патологических проявлений жизни. Развитие серьезных патологических процессов в митохондриях при действии самого распространенного патогенного фактора — гипоксии послужило основой для создания в 1956 году Харманом свободнорадикальной теории старения. Излагая её, он называл митохондрии биологическими часами [29]. Теория стала популярной и за прошедшие годы многократно и разнообразно проверялась экспериментами и клиническими испытаниями. Одно из таких исследований привожу в качестве примера. Введение генетически не модифицированным мышам, начиная со среднего возраста, миметика супероксиддисмутазы уменьшало выраженность оксидативного стресса, облегчало обучение, улучшало память, продлеvalo жизнь мышей [30]. Вероятно, я не удивлю читателя, сообщив, что, несмотря на справедливость идеи Хармана, сегодня её редко называют теорией старения. Причина в том, что события в митохондриях не единственный, хотя и очень важный, фактор старения. Оно такое же сложное явление, как и жизнь. Следствием сложности стало существование нескольких вполне справедливых, но неизбежно односторонних, неполных «теорий старения» [31, 32].

Конечно, сказанное не только не принижает роль митохондрий в развитии саркопении, но обуславливает её главенство в развитии этой «энергетической болезни». Главные возрастные изменения митохондрий: уменьшение их объемного содержания в мышечных волокнах, продукции в них АТФ и скорости синтеза белка, сочетаются с мышечной слабостью и, в частности, снижением скорости походки [33]. В мышцах пожилых мышей находили снижение уровня  $NAD^+$  и активности SIRT1, а также повышение уровня HIF-1 $\alpha$  (гипоксия-индуцируемый фактор). Повышение уровня  $NAD^+$  приемом витамина B3 или ограничением калорийности пищи уменьшало уровень HIF-1 $\alpha$  и повышало двигательную активность [34]. Конечно, это только частный пример из множества эффекторных молекул — регуляторов функции митохондрий.

Повреждающее действие оксидантов в митохондриях особо значимо, поскольку здесь оно развивается по принципу порочного круга — бьет по защитникам от ROS: мтДНК и компонентам электронно-транспортной цепи. Уязвимость мтДНК усугубляется от-

сутствием при ней защищающих (экранирующих) гистонов [35].

Два главных фактора, влияющих на функцию мышечных митохондрий: возраст и физическая активность [36]. Морфологическое выражение гомеостаза митохондрий соотношение слияние — деление с возрастом сдвигается в сторону деления [36]. Снижается содержание ключевого регулятора биогенеза и функции митохондрий — PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ) и его мРНК [35]. Наблюдается положительная корреляция содержания PGC-1 $\alpha$  с оксидативной способностью у молодых и старых людей [35]. Умеренное увеличение уровня PGC-1 $\alpha$  в мышцах мышей предотвращало возрастную атрофию мышц [37]. Выявляется положительная корреляция содержания PGC-1 $\alpha$  с оксидативной способностью у здоровых молодых людей [38] и скоростью походки у стариков [39].

У старых животных и людей снижается экспрессия гена PGC-1 $\alpha$ . Это связывают с развитием у стариков воспалительных реакций с повышением уровня IL-6 и TNF $\alpha$  [40]. Жесткая корреляция биоэнергетики и саркопении демонстрируется прямым влиянием соотношения: скорости синтеза АТФ/поглощения кислорода на скорость походки пожилых людей [40]. Не следует забывать, что способность выполнять тренировки и действие тренировок зависит не только от состояния мышц конечностей, но не в меньшей степени и от дыхательной мускулатуры.

Анализ экспрессии генов в биоптатах мышц у малоподвижных пожилых людей обнаружил снижение скорости транскрипции генов оксидативного фосфорилирования и усиление транскрипции генов оксидативного стресса (сравнительно с молодыми малоподвижными). У постоянно использующих аэробные тренировки стариков сравнительно с тренирующимися молодыми таких различий не было. У тех и других находили повышенный уровень транскрипции генов фосфорилирования [41]. Митохондрии — ключевой фактор в цепи событий, приводящих к апоптозу, поскольку они содержат множество проапоптотических белков и продуцируют ROS [42, 43], активирующие сигнальный механизм апоптоза. Есть экспериментальные и клинические наблюдения, свидетельствующие об участии апоптотного вклада в саркопению, формируемую возрастом и физической пассивностью. В облегчении и даже обратном развитии саркопении тренировками присутствует и их антиапоптотное действие [35, 44].

Физические нагрузки естественный и поэтому наиболее эффективный путь профилактики и лечения саркопении. Известны некоторые механизмы действия нагрузок. Прежде всего, они увеличивают продукцию ROS и, соответственно, оксидативные по-



вреждения митохондрий и других внутриклеточных структур. Этим действием повторяющиеся нагрузки стимулируют антиоксидантную систему митохондрий и тем самым вызывают адаптацию к оксидативному стрессу по механизму гормезиса. Поскольку оксидативный стресс — универсальный патогенный фактор чуть ли не всех болезней, благотворное действие нагрузок сказывается не только на течении саркопении, но и на других недугах старости. В мышцах нагрузки, активацией механорецепторов увеличивают уровень IGF-1. Повышение уровня IGF-1 и сама по себе нагрузка активируют mTOR (mammalian target of rapamycin). Эти изменения стимулируют синтез миофибрилярного белка и ингибируют его деградацию, активируют сателлиты и снижают жировую инфильтрацию мышц [45]. Активация нагрузками центрального регулятора функции митохондрий — PGC-1 $\alpha$  стимулирует их биогенез, долговечность, снижает уровень оксидативного стресса, воспаления, экспрессии TNF- $\alpha$ , апоптоза, аутофагии, активации протеосом [35]. Тренировка улучшает в старческих мышцах оксидативное фосфорилирование, синтез АТФ, экспрессию каталазы, гомеостаз Ca<sup>2+</sup>, активирует функцию эндотелия и ангиогенез [11, 35]. Понятно, что всё сказанное выше — это принципиальные возможности воздействия тренировок. Необходимы обширные рандомизированные исследования влияния типа, частоты и интенсивности нагрузок для профилактики или лечения возрастной недостаточности мышц не у старшего поколения вообще, а персонализированно у конкретных стариков. Так, например, оптимальные антиоксидантные показатели получены при аэробных тренировках с нагрузкой 50—80% от максимума и частотой 2—3 сеанса в неделю [46].

Наряду с нагрузками и вместо нагрузок предупредить и лечить саркопению можно и нужно питанием. Прежде всего, для сохранения мышечной массы, анаболизма белка необходимо получать ежедневно с пищей примерно 1 г белка на килограмм массы тела [47].

В старости утрачивается часть моторных нейронов и соответственно часть моторных единиц. Гомеостаз — состояние динамичное, оно, в частности, выражается постоянным remodelированием моторных единиц: денервацией-реинервацией. С возрастом первое начинает преобладать [9].

Такие изменения структуры функционально проявляются в снижении силы и массы мышц, повышении утомляемости. Следует отметить, что в обеспечивающих положение тела постуральных мышцах, (стабильнее нагруженных повседневной жизнью) дегенеративные изменения развиваются медленнее [48]. На уровне клеточных взаимодействий в старости развивается дисбаланс между возрастающей скоростью де-

структивных повреждений мышечных волокон и замедлением перехода стволовых (сателлитных) мышечных клеток из покоящегося состояния в активное [49]. Исследование аутопсийного материала 53 мужчин от 15 до 83 лет без мышечной патологии показало, что атрофия, выражающаяся утратой волокон, начинается с 25 летнего возраста. Сокращение числа красных волокон (выполняющих продолжительные нагрузки низкой интенсивности, например бег на длинные дистанции, плавание, ходьба, многочисленные повторы низкоинтенсивных силовых упражнений) и белых волокон (быстро сокращающиеся с большой силой) происходит, по некоторым данным, примерно одинаково, а сокращение размера в большей степени свойственно белым волокнам [50]. Есть сообщения и о преимущественной утрате с возрастом быстрых «силовых» волокон [51]. Нарастающая с возрастом утрата скорости движений внушает доверие к последним данным. Конечно, в поисках причины возрастной атрофии мышц были предприняты многочисленные исследования скорости синтеза белка в мышцах людей разного возраста. Результаты оказались противоречивыми и наиболее правдоподобный вывод из них — признание того, что скорость синтеза в течение суток непостоянна и должна определяться в строгой связи с моментом приема пищи. Измерением скорости синтеза мышечного белка после еды установили значительное снижение её у старых людей [52]. Скорость синтеза белка после физической нагрузки (компенсаторная) также оказалась ниже у старых людей [53]. Австралийские исследователи [54] изучали возрастные физиологические изменения мышечных волокон. Исследовали биоптаты бедренной мышцы. Участники обоего пола: 16 молодых (22 ± 3) года и 20 старых (70 ± 4) года статистически значимо различались только по возрасту. По росту, весу, физическим нагрузкам различия не были существенны. Обнаружено снижение (на 17%) сократительной способности в белых волокнах мышц у стариков. Эти волокна оказались менее чувствительными к активации кальцием. В саркоплазматическом ретикулуме как белых, так и красных волокон у стариков содержание кальция, включающего процесс сокращения оказалось меньше, чем у молодых людей. Иными словами, работа показала, что одна из причин саркопенической слабости заключается в снижении силовых возможностей индивидуальных мышечных волокон.

Gava с сотрудниками [55] исследуя группу чемпионов мира, установили, что независимо от спортивной специализации (бег, прыжки, метания) мышцы начинают слабеть после 30 лет с примерной скоростью утраты силы на 25% за каждые 20 лет. Выяснилось, что у гораздо менее одаренных физически, но здоро-

вых людей, динамика утраты силы примерно такая же. К возрасту 70 лет они сохраняют около 50% от своей силы в 30 лет, что можно считать достаточным для нормального в отношении физической активности стиля жизни. Биопсийное исследование мышц у мужчин в возрасте от 22 до 79 лет показало, что существенной причиной возрастной атрофии является денервация волокон, обусловленная гибелью мотонейронов, уменьшением числа моторных единиц [56]. Происходящий одновременно процесс реиннервации в некоторой степени компенсирует деградацию мышц, увеличивая пропорцию медленных волокон (сравнительно с молодыми или старыми малоподвижными людьми). Те же авторы показали, что долговременные и значительной интенсивности нагрузки стимулировали реиннервацию, сохранение функции, размера и строения мышц, замедляли возрастное снижение двигательной активности и старческую зависимость от помощи посторонних [56].

Среди современного населения Земли велика доля людей, не способных по множеству причин (отсутствие жажды жизни, воли, подходящих условий, болезнь, значительное ожирение, хрупкость, старость и др.) выполнять регулярные физические нагрузки. Объем нагрузок часто бывает меньше оптимума, необходимого для профилактики и лечения саркопении. Для этой части населения сегодня исследуются пищевые возможности тормозить развитие саркопении. Определение клеточных мишеней, активируемых движением, позволило найти средства, имитирующие некоторые эффекты нагрузок на энергетический обмен мышц и проявляющие «физкультуроподобное действие» на мозг. Мишеней много, действие их сложно, многоступенчато, мало изучено и поэтому распределить мишени по значительности их роли в интересующих нас процессах, по-видимому, невозможно. Упомяну в случайном порядке наиболее обсуждаемые вопросы.

Тему влияния на саркопению пищевых факторов начну с обсуждения вещества с очень широким диапазоном действия — витамина D. Его благотворное действие распространяется кроме рахита, остеопороза, инфекций, инсультов, инфарктов, рака, депрессии и на саркопению. Оно проявляется на разных уровнях организации жизни. Инкубация сателлитных клеток с витамином D вызывала выраженный промиогенный эффект [57]. Добавление витамина D к диете пожилых женщин положительно влияло на мышечную силу, самочувствие, снижало частоту падений и переломов [58].

О влиянии микронутриентов на силу известно, что низкий уровень витамина E, каратиноидов и селена (ограничивающий синтез селенопротеинов) способствует мышечной слабости [15]. Механизм такого влия-

ния принято объяснять снижением микронутриентами уровня оксидативного стресса, повреждающего ДНК, белки и липиды.

Железо необходимый элемент для осуществления многих процессов жизни [59] и в том числе для нормальной функции мышц [60]. Поэтому при любом нарушении функции мышц вполне разумно контролировать достаточность железа.

Сиртуины, в частности SIRT1 — зависимый от уровня NAD<sup>+</sup> белок, регулирующий (деацетилирующий) около 40 нижестоящих в цепи регуляции белков. В том числе таких важных для энергетического метаболизма мышц, биогебеза и респираторной активности митохондрий, как AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) и PGC-1 $\alpha$ . Введение молодым и старым мышам агониста AMPK вызывало улучшение когнитивной и двигательной функции [61]. Активация AMPK — один из механизмов действия популярного антидиабетического препарата метформина. Прием его повышает чувствительность гипоталамуса к лептину, снижает усвоение пищи, вес тела, уровень холестерина, глюкозы, кровяного давления, провоспалительных цитокинов [62]. Сообщения о действии метформина на мозг противоречивы: описаны положительные и отрицательные последствия [62]. Популярное в проблеме физических нагрузок вещество ресвератрол, многократно проявившее себя усилителем благотворного действия движения, замедлителем движения не оказывается [62, 63]. Создать полный эквивалент физической нагрузки таблеткой пока не удается и следует использовать все возможности дополнять таблетку мышечной работой.

Перспективным направлением медицины в разработке суррогатов движения сегодня представляется исследование действия на мышцы функциональной электростимуляции (Functional Electrical Stimulation-FES) [64]. Международная группа исследователей (20 авторов) описала результаты электрической стимуляции бедренных мышц у 8 мужчин и 8 женщин в возрасте  $73,1 \pm 6,9$  года [65]. Программа исследования включала биопсию мышц. Стимуляцию проводили в течение 9 нед. (24 сеанса стимуляции по 60 мин). В итоге обнаружили повышение (сравнительно с исходным состоянием) функциональных показателей: скорости и силы движений, снижение утомляемости. Увеличивались содержание и диаметр быстрых, второго типа мышечных волокон и уменьшение диаметра медленных волокон. Цитохимическим анализом установлена активация сателлитных клеток, увеличивалось и их число. Стимуляция повышала в мышцах уровень IGF-1. Авторы заключают, что электростимуляцией можно противодействовать старческой деградации мышц. Имеющиеся в литературе сведения по FES свидетельствуют о том, что в случа-

ях, когда физические нагрузки ограничиваются по каким-либо причинам, электростимуляция может с явным успехом использоваться для противодействия возрастной деградации мышц. Оптимистичны данные относительно возможности FES и при более тяжелых, сравнительно с саркопенией, поражениях мышц. В большом разностороннем исследовании больных с синдромом конского хвоста (продолжительность болезни 2—6 лет) в денервированных и, следовательно, атрофированных четырехглавых мышцах бедра после годового курса FES наблюдали сокращения, а также цитохимические и ультраструктурные признаки восстановления структуры [66].

Жизнь и движение неразделимы. Поэтому обусловленное саркопенией нарушение двигательной активности оказывает неблагоприятное влияние на течение многих болезней. Снижение скорости и силы сокращений пораженных саркопенией мышц одна из главных причин старческой физической пассивности, а также увеличения частоты падений и других видов травматизма. Ближайшее, неразрывно связанное с саркопенией патологическое явление — остеопороз: уменьшение массы, прочности и изменение структуры костей. Не углубляясь в гормональные проблемы, физическая причина развития остеопороза заключается в снижении двигательной активности больного саркопенией и, в качестве неизбежного следствия, снижения нагрузки на кости. Запуск и развитие саркопении и остеопороза часто определяются одними и теми же факторами риска: физической пассивностью, неадекватным питанием, дисбалансом гормонов и факторов роста, воспалением [67]. Понятно, что осложнение саркопении остеопорозом усугубляет опасность проявлений саркопении: трудность ходьбы, замедление и неустойчивость походки, падения, травматизм, инвалидность, снижение и утрата физической независимости, ухудшение качества жизни, депрессия, увеличение заболеваемости и смертности.

Как болезнь, затрудняющая осуществление главного условия жизни — движения, саркопения часто сочетается с другими наиболее распространенными болезнями человечества. При этом особое внимание уделяется связи саркопении — диабет. Подобно саркопении диабет обнаруживает явную тенденцию поражать пожилых людей. В США, например, 26,9% жителей старше 65 лет — диабетики [7]. Самые постоянные спутники диабета старость, саркопения и ожирение. В качестве этиологических или, по крайней мере, предрасполагающих факторов саркопении и диабета называются прогрессирующее замещение жиром мышечной массы (особенно ног), увеличение массы жира во внутренних органах, нарушения питания, физическая пассивность, возрастные изменения половых и ростовых гормонов, воспалительных цитокинов,

утрата моторных нейронов, диабетическая нейропатия, атеросклероз, инсулинорезистентность, гипергликемия [68].

Диалектически обоснованным выходом из этого мрачного списка выступает трудная, но всё же реальная возможность изменением отношения к жизни, образа жизни, движением, питанием, электростимуляцией замедлить приход саркопении самой по себе и вместе с другими болезнями старости.

## References

1. Rosenberg H. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1231S-1233S; Цит. по Rosenberg IH Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127, 990S-991S.
2. Undritsov V.M., Undritsov I.M., Serova L.D. Age changes of muscular system. in the book. «The guide for gerontology» under redaction of the academician Shabalina V.N. publishing house «Citadel Trade» Moscow, 2005; 486 — 99. (in Russian)
3. AIM Coalition Announces Establishment of ICD-10-CM (M62.84) Code for Sarcopenia by the Centers for Disease Control and Prevention, April 28, 2016.
4. Morley J.E. Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants. *Rev Invest Clin*. 2016; Mar-Apr; 68(2): 59-67.
5. Keevil V.L., Romero-Ortuno R. Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. *Proc Nutr Soc*. 2015; Nov. 74(4): 337-47.
6. Fried LP, Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56:M146-M156.
7. Morley J.E., Malmstrom T.K., Rodriguez Manas L., Sinclair A.J. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15: 853-9.
8. Gill T.M., Gahbauer E.A., Allore H.G., Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006; 166, 418-23.
9. Papa E.V., Dong X., Hassan M. Skeletal Muscle Function Deficits in the Elderly: Current Perspectives on Resistance Training. *J Nat Sci*. 2017; Jan; 3(1). pii: e272.
10. Peterson M.D., Rhea M.R., Sen A., Gordon P.M. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a metaanalysis. *Ageing Res Rev* 9, 2010; 226-37.
11. Gomes M.J., Martinez P.F., Pagan L.U., Damato R.L., Cezar M.D., Lima A.R. et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. 2017; Mar 21; 8(12): 20428-40.
12. Clark B.C., Manini T.M. Sarcopenia = / = dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63: 829-34.
13. Manini T.M., Clark B.C. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; Jan; 67(1): 28-40.
14. Delmonico M.J., Harris T.B., Visser M., Park S.W., Conroy M.B., Velasquez-Mieryer P. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration *Am J Clin Nutr*. 2009; Dec; 90(6): 1579-85.
15. Clark B.C., Manini T.M. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012; May; 28(5): 495-503.
16. Christie A., Kamen G. Doublet discharges in motoneurons of young and older adults. *J Neurophysiol*. 2006; 95: 2787-95.



17. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; 14(1 Pt. 1): 21-36.
18. Marner L., Nyengaard J.R., Tang Y., Pakkenberg B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *J Comp Neurol*. 2003; 462: 144-52.
19. Fathi D., Ueki Y., Mima T., Koganemaru S., Nagamine T., Tawfik A. et al. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009; 121: 90-3.
20. Delmonico M.J., Harris T.B., Visser M., Park S.W., Conroy M.B., Velasquez-Mieyer P. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 1579-85.
21. Kim T.N., Choi K.M. Sarcopenia: Definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013; 20: 1-10.
22. Barber L., Scicchitano B.M., Musaro A. Molecular and Cellular Mechanisms of Muscle Aging and Sarcopenia and Effects of Electrical Stimulation in Seniors. *Eur J Transl Myol*. 2015; Aug 25; 25(4): 231-6.
23. Barberi L., Scicchitano B.M., De Rossi M., Bigot A., Duguez S., Wielgosik A. et al. Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche. *Biogerontology*. 2013; Jun; 14(3): 273-92.
24. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83-90.
25. Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K. et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol*. 2010; Oct; 24(10): 1998-2008.
26. White T.A., LeBrasseur N.K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges — a mini-review. *Gerontology*. 2014; 60(4): 289-93.
27. Latres E., Mastaitis J., Fury W., Milosco L., Trejos J., Pangilinan J. et al. Activin A more prominently regulates muscle mass in primates than does GDF8. *Nat Commun*. 2017; Apr 28; 8: 15153.
28. Bergen H.R., Farr J.N., Vanderboom P.M., Atkinson E.J., White T.A., Singh R.J. et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay *Skelet Muscle*. 2015; 5: 21.
29. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology*. 2009; Dec; 10(6): 773-81.
30. Quick K.L., Ali S.S., Arch R., Xiong C., Wozniak D., Dugan L.L. A carboxyfullerene SOD mimetic improves cognition and extends the lifespan of mice. *Neurobiol Aging*. 2008; 29: 117-28.
31. Chandrasekaran A., Sosa Idelchik M., Melendez J. A Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*. 2017; Apr; 11: 91-102.
32. Rugarli E., Trifunovic A. Is mitochondrial free radical theory of aging getting old? *Biochim Biophys Acta*. 2015; Nov; 1847(11): 1345-6.
33. Coen P.M., Jubrias S.A., Distefano G., Amati F., Mackey D.C., Glynn N.W. et al. Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68: 447-55.
34. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J., Moslehi J.J., Montgomery M.K., Rajman L. et al. Declining NAD<sup>+</sup> induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*. 2013; 155: 1624-38.
35. Joseph A.M., Adhihetty P.J., Leeuwenburgh C. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle. *J Physiol*. 2016; 594: 5105-23.
36. Carter H.N., Chen C.C., Hood D.A. Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. *Physiology*. 2015; 30: 208-23.
37. Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T. Increased muscle PGC-1 $\alpha$  expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 05-20410.
38. Garnier A., Fortin D., Zoll J., N'Guessan B., Mettauer B., Lampert E. et al. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle. *FASEB J*. 2005; 19, 43-52
39. Joseph A.M., Adhihetty P.J., Buford T.W., Wohlge-muth S.E., Lees H.A., Nguyen L.M. et al. The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low-functioning elderly individuals. *Aging Cell* 2012; 11, 801-809.
40. Morley J.E. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2016; 98: 319-33.
41. Johnson M.L., Lanza I.R., Short D.K., Asmann Y.W., Nair K.S. Chronically endurance-trained individuals preserve skeletal muscle mitochondrial gene expression with age but differences within age groups remain. *Physiol Rep*. 2014; 2, e12239.
42. Luk'ynova L.D. Mitochondrial dysfunction — molecular mechanism of hypoxia. *Patogenez*. 2003; 1: 52-67. (in Russian)
43. Luk'yanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal pathways and their role in the system of regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 1: 3-19. (in Russian)
44. Calvani R., Joseph A.M., Adhihetty P.J., Miccheli A., Bossola M., Leeuwenburgh C. et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biol Chem*. 2013; 394: 393-41.
45. Phu S., Boersma D., Duque G. Exercise and Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015; 18: 488-92.
46. Bouzid M.A., Filaire E., McCall A., Fabre C. Radical oxygen species, exercise and aging: an update. *Sports Med*. 2015; 45: 1245-61.
47. Bosaeus I., Rothenberg E. Nutrition and physical activity for the prevention and treatment of age-related sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2016; May; 75(2): 174-80.
48. Hepple R.T., Rice C.L. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol*. 2016; Apr 15; 594(8): 1965-78.
49. Blau H.M., Cosgrove B.D., Ho A.T. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med*. 2015 Aug; 21(8): 854-62.
50. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*. 1988; 84: 275-94.
51. Laura Barberi, Bianca Maria Scicchitano, and Antonio Musaro Molecular and Cellular Mechanisms of Muscle Aging and Sarcopenia and Effects of Electrical Stimulation in Seniors *Eur J Transl Myol*. 2015; Aug 24; 25(4): 5227.
52. Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, Koopman R, Groen BB, Verdijk LB, van Loon LJ. Aging Is Accompanied



by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS one*. 2015; 10:e0140903.

53. Kumar V, Selby A, Rankin D, Patel R, Atherton P, Hildebrandt W, et al. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*. 2009; 587: 211-7.

54. Lamboley CR, Wyckelsma VL, Dutka TL, McKenna MJ, Murphy RM, Lamb GD. Contractile properties and sarcoplasmic reticulum calcium content in type I and type II skeletal muscle fibres in active aged humans. *J Physiol*. 2015; 593: 2499-514.

55. Gava P, Kern H, Carraro U. Age-associated power decline from running, jumping, and throwing male masters world records. *Exp Aging Res*. 2015; 41(2): 115-35.

56. Helmut Kern and Ugo Carraro Home-Based Functional Electrical Stimulation for Long-Term Denervated Human Muscle: History, Basics, Results and Perspectives of the Vienna Rehabilitation Strategy *Eur J Transl Myol*. 2014; Mar 31; 24(1): 3296.

57. Melissa Braga, Zena Simmons, Keith C Norris, Monica G Ferrini, and Jorge N Artaza Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect*. 2017; Apr; 6(3): 139-50.

58. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinou-daki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015; 82: 56-64.

59. Oberleas D., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. Pathophysiology of microelementoses. Post 3. Iron. *Pathogenez*. 2016; 14, 2, 20-7. (in Russian)

60. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimen-

tal evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 762-73.

61. Kobil T, Guerrieri D, Zhang Y, Collica SC, Becker KG, van Praag H. AMPK agonist AICAR improves cognition and motor coordination in young and aged mice. *Learning & Memory*. 2014; 21: (2): 119-26.

62. Guerrieri, D., Moon, H. Y., van Praag, H. Exercise in a Pill: The Latest on Exercise-Mimetics. *Brain Plasticity*, 2017; vol. 2(2): 153-69.

63. Dolinsky VW, Jones KE, Sidhu RS, Haykowsky M, Czubyrt MP, Gordon T, et al. Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. *The Journal of Physiology*. 2012; 590: (11): 2783-99.

64. Ugo Carraro,1,2 Helmut Kern,3,4 Paolo Gava,2 Christian Hofer,4 Stefan Loeffler,4 Paolo Gargiulo et al. Biology of Muscle Atrophy and of its Recovery by FES in Aging and Mobility Impairments: Roots and By-Products *Eur J Transl Myol*. 2015; Aug 24; 25(4): 221-30.

65. Kern H, Barberi L, Lofler S, Sbardella S, Burggraf S, Fruhmann H et al Electrical stimulation counteracts muscle decline in seniors. *Front Aging Neurosci*. 2014; Jul 24; 6: 189.

66. Ugo Carraro, Simona Boncompagni, Valerio Gobbo, Katia Rossini, Sandra Zampieri, Simone Mosole et al. Persistent Muscle Fiber Regeneration in Long Term Denervation. Past, Present, Future. *Eur J Transl Myol*. 2015; Mar 11; 25(2): 4832.

67. Daly RM Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*. 2017; Apr; 20(2): 119-24.

68. Hak Chul Jang Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults *Diabetes Metab J*. 2016; Jun; 40(3): 182-9.

#### Сведения об авторе:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. НИИОПП, проф. РМАНПО.