
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**СТАРЕНИЕ КЛЕТОК СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ: ВОЗРАСТ, САРКОПЕНИЯ,
ТЕРАПИЯ**

© 2025 г. Н. Г. Плехова^{1, *}, П. А. Новикова¹, А. Н. Воронова¹, Д. В. Королев¹,
В. Б. Шуматов¹

¹*Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток,
Россия*

**E-mail: pl_nat@hotmail.com*

Поступила в редакцию 10.03.2025 г.

После доработки 21.05.2025 г.

Принята к публикации 09.06.2025 г.

Прогрессирующее возрастное снижение массы, силы и функции скелетных мышц приводит к потере и атрофии мышечных волокон и сопутствующему замещению их жировой и фиброзной тканью, саркопении. Мышцы подвержены множественным формам молекулярных и клеточных повреждений, включая нарушение регенеративной способности, оборота белков, митохондриальную дисфункцию и клеточное старение, которое проявляется остановкой клеточного цикла. С возрастом такие клетки накапливаются и приобретают отличительные свойства, характеризующиеся изменениями хроматина и появлением специфического секреторного, связанного со старением фенотипа (SAS-фенотип), который оказывает локальное и/или системное негативное влияние на ткани организма. Цель настоящего обзора – представить ландшафт признаков старения клеток скелетных мышц, основанный на данных доказательства их роли в возрастном изменении массы, силы, функции мышц и клинических последствий данного явления, а также продемонстрировать ключевые направления в разработке новых методов сенесцентной терапии саркопении. Критерии включения: рандомизированные или нерандомизированные контролируемые исследования, изучающие роль старения клеток в возрастзависимом изменении и патофизиологии скелетных мышц. Поиск данных осуществляли в электронных научных базах Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library по ключевым словам и их сочетаниям, используя программу AMSTAR 2. Отбор публикаций (из 430 включено 82) производили случайным образом, после чего независимо авторами давалась оценка их методологического качества. Доказана решающая роль клеточного старения при формировании SAS-фенотипа в возрастной патофизиологии скелетных мышц. Эти явления изменяют гомеостаз мышечной ткани и способствуют возникновению и прогрессированию саркопении. Воздействие на стареющие клетки и их секреторные профили может способствовать разработке комплексных стратегий, включая использование сенолитиков и сеноморфов, для улучшения качества жизни стареющей популяции населения. С другой стороны, на настоящий момент недостаточно данных об уязвимости к старению терминально-дифференцированных волокон скелетных мышц и резидентных мононуклеарных клеток интерстициального микроокружения. Приводятся различные мнения о вкладе этого явления в начало и прогрессирование возрастной потери массы и дисфункции скелетных мышц, а также инициации саркопении. Научные достижения в данной области позволят определить новые терапевтические подходы для оптимизации здоровья мышц в пожилом возрасте.

Ключевые слова: старение клеток, скелетные мышцы, миоциты, возрастзависимые заболевания, саркопения, терапия

DOI: 10.7868/S2658655X25070028, **EDN:** MVJTDV

ВВЕДЕНИЕ

Активная часть опорно-двигательного аппарата, соматическая мускулатура, в основном состоит из скелетной (поперечнополосатой) мышечной ткани. Структурная единица (мышечное волокно) при толщине в 50–100 мкм достигает длины в несколько сантиметров и содержит миосимпласты и миосателлитocyты, покрытые общей базальной мембраной. Прогрессирующее возрастное снижение мышечной массы и силы отрицательно влияет на множество физиологических параметров организма, включая движение, дыхание, зрение, терморегуляцию и метаболический гомеостаз [1]. С возрастом мышцы постепенно теряют регенеративную способность, которая зависит от степени деградации и синтеза белков и является результатом нарушения регуляции метаболизма мышечных клеток и реакции на внешние стимулы [2, 3]. Возрастная адаптация мышечной ткани основана на эффективности всех задействованных этапов, от формирования соответствующего мембранного потенциала до обмена ионами кальция и сдвига соотношения актин-миозин, что в конечном итоге реализует генерацию новых миофибрилл (миогенез) из сателлитных клеток [4]. Поскольку генерация мышечной силы критически зависит от активности миоцитов, проявление их старения при значительном снижении метаболизма заметно на протяжении всей жизни. Показана связующая роль старения клеток между хронологическим изменением организма и нарушением структуры и функций органов различных систем, включая сосудистую, дыхательную, нервную и костную [5–7]. Тем не менее исследования в отношении восприимчивости к старению популяций постмитотических и митотически компетентных клеток и его влияния на возрастные изменения массы, силы и функции скелетных мышц, а также возникновение саркопении на настоящий момент находятся на начальном этапе [3].

Старение (сенесценция) клеток характеризуется стабильной остановкой клеточного цикла, при котором они остаются метаболически активными, в них инициируется синтез белка $p16^{Ink4a}$, модифицируется секретом, уменьшается длина теломер и конденсируется прицентромерная сателлитная ДНК [8]. На фоне снижения способности к пролиферации и дифференцировке такие клетки увеличиваются, в них возрастает синтез белков регуляторов клеточного цикла $p16$, $p21$, $p53$ и фермента β -галактозидазы ($SA-\beta$ -gal), в результате чего формируется специфический секреторный фенотип, ассоциированный с сенесценцией (senescence-associated secretory phenotype, SAS фенотип) [9]. Продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 бета ($IL1\beta$), 6 ($IL6$), 8 ($IL8$), фактор некроза опухоли альфа, $TNF\alpha$), лигандов хемокинов мотива C-C 2, 3, 5, 8 и других клетками SAS-фенотипа создает микросреду, непригодную для пролиферации, роста и выживания окружающих клеток, что приводит к их повреждению и смерти [9, 10]. Клеточное старение по своей сути является защитной, подавляющей опухоли программой и может возникнуть в результате инициации репаративных процессов в тканях, воздействия окислительного стресса, а именно: влияния активных форм кислорода (АФК) и недостатка питательных веществ. Однако с возрастом стареющие клетки накапливаются, предположительно, из-за их устойчивости к апоптозу и неэффективного удаления иммунной системой [5, 11]. Цель настоящего обзора – представить ландшафт признаков старения клеток скелетных мышц, основанный на данных доказательства их роли в возрастном изменении массы, силы, функции мышц и клинических последствий данного явления, а также продемонстрировать основные направления в разработке новых методов сенесцентной терапии саркопении. С этих позиций ключевыми направлениями исследований, рассмотренных в обзоре, являются оценка роли сенесценции различных популяций клеток мышечной и соединительной тканей, иммуностарения, эпигенетических факторов и микробиома в возрастзависимых изменениях и миопатиях, а также представление методов коррекции патологического состояния опорно-двигательного аппарата.

СТРУКТУРА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Центральную часть в совокупности слившихся клеток – миосимпласте – занимают миофибриллы, по периферии в большом количестве располагаются ядра, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и другие органеллы. В интерстициальном микроокружении скелетных мышц существует несколько популяций митотически активных моноклеарных клеток, которые необходимы для гомеостаза и адаптации миосимпласта. К ним относятся миобласты (сателлитные или стволовые клетки), фиброадипогенные клетки-предшественники (ФАП), эндотелиальные клетки, перициты, макрофаги, нейроны, теноциты и нейтрофилы [3]. Структурная единица миофибриллы, саркомер, состоит из актина и миозина, взаимодействие которых обеспечивает изменение длины мышечного волокна. В состав саркомера также входят многие вспомогательные белки, а именно титин, тропонин, тропомиозин и др. [12]. Моторную функциональную единицу мышц составляют волокна и иннервирующие их мотонейроны. В зависимости от максимальной скорости укорочения скелетные мышцы подразделяются на быстрые и медленные волокна, содержащие изоферменты миозина для расщепления АТФ [12]. Высокая АТФазная активность миозина свойственна быстрым, а низкая – медленным волокнам. Несмотря на превышающую у быстрых волокон примерно в четыре раза скорость рабочего цикла медленных, поперечные мостики миозина обоих типов генерируют одинаковую силу. Другой подход к классификации волокон скелетных мышц основан на различиях ферментативных механизмов синтеза АТФ. В окислительных волокнах при большом количестве митохондрий обеспечивается высокий уровень окислительного фосфорилирования, которое зависит от кровоснабжения мышц. В этих волокнах также присутствует миоглобин, увеличивающий скорость диффузии кислорода и выполняющий роль кратковременного кислородного депо. В гликолитических волокнах митохондрий небольшое количество, но большие запасы гликогена и ферментов гликолиза. Они окружены небольшим числом капилляров, и миоглобина в их ткани немного, что соответствует ограниченному использованию кислорода. Таким образом, на основании вышесказанного выделяется три типа волокон скелетных мышц: тип I – медленные окислительные волокна (низкая активность АТФазы и высокая окислительная способность); тип IIa – быстрые окислительные волокна (высокая активность АТФазы и окислительной способности); тип IIb – быстрые гликолитические волокна (высокая активность АТФазы и гликолитической способности) [12]. В ответ на применение анаболических средств и прогрессивных тренировок с отягощениями сократительные и другие белки и органеллы накапливаются в цитозоле, возрастают метаболические и синтетические процессы, что приводит к увеличению площади поперечного сечения и гипертрофии волокон [3]. В контексте патофизиологии при потере мышечной массы, силы и физической функции с возрастом или вследствие кахексии, бездействия (постельный режим или иммобилизация конечностей) и дегенерации (травма, миопатия) отмечается резкое снижение количества клеточных белков и органелл с уменьшением размера и атрофии волокон [2, 4, 11].

ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Пик формирования мышечной ткани у людей обоих полов приходится в среднем на 25 лет, а затем наступает его прогрессирующее снижение до 50% к девяноста годам [11, 14]. Основным фактором потери физической устойчивости и возрастных функциональных ограничений является снижение массы (саркопения), которая включает уменьшение площади поперечного сечения скелетных мышц и количества волокон, а также накопление жира и соединительной ткани (рис. 1) [15]. У пожилых лиц с низкой мышечной массой по сравнению с молодыми лицами отмечаются более высокие показатели хирургических осложнений, инфекций и замедленной регенерации тканей [13].

В патофизиологии состарившейся мышцы участвуют популяции стареющих резидентных сателлитных, фибroadипогенных, эндотелиальных и иммунных клеток. Подмножество терминально дифференцированных миофибрилл приобретает возрастзависимое увеличение синтеза белка p21 и заметное обогащение путей, связанных со старением, в то время как пролиферирующие мышечные клетки демонстрируют значительное увеличение белка p16 и других основных свойств SAS-фенотипа [5]. В течение жизни в ответ на травму и возрастные повреждения клетки мышц под влиянием окислительного стресса накапливают повреждение ДНК, что запускает начало клеточного старения (рис. 1) [16]. Такие клетки приобретают устойчивость к апоптозу, что способствует их долговременной персистенции. Хотя стареющие клетки привлекают и активируют иммунные, являясь объектами для клиренса, с возрастом ослабленная защита, вероятно, теряет способность к их элиминации, тем самым способствуя их накоплению [17]. Существуют данные, указывающие на влияние старения клеток, в том числе и на саркопению. Указывается, что у пожилых людей клеточное старение является одним из факторов, ответственных за снижение регенеративной функции мышечных, костных и жировых тканей бедра, так как в них отмечается отрицательная корреляция между количеством клеток, экспрессирующих $p16^{Ink4a}$, и показателями мышечной производительности

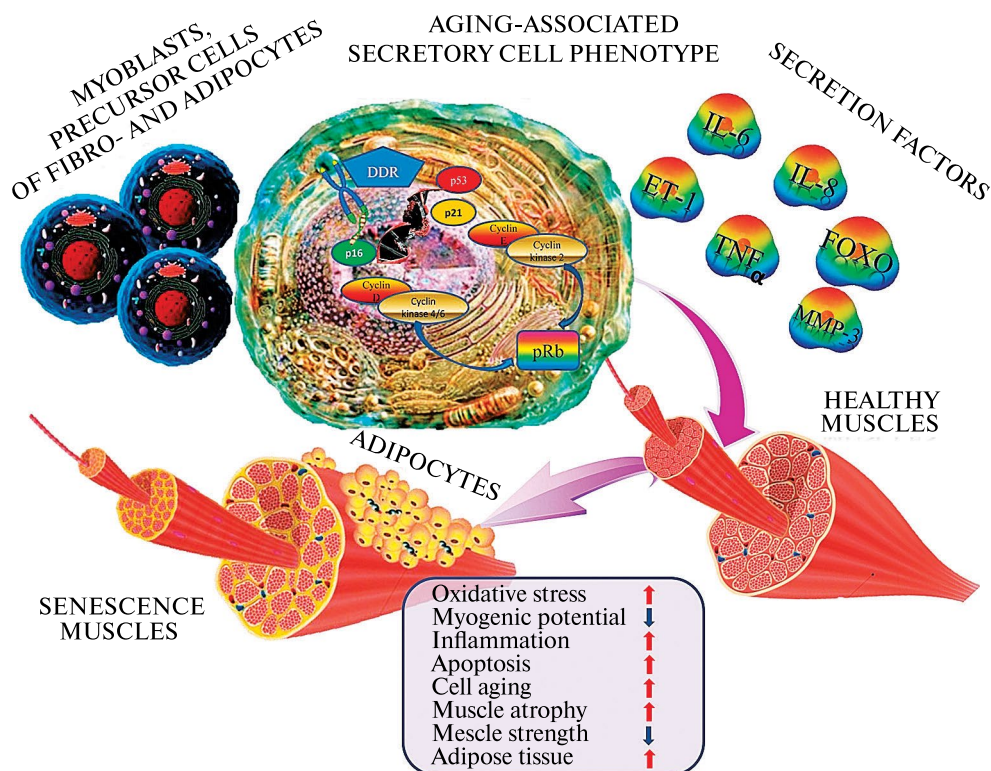


Рис. 1. Старение стволовых, фибро- и адипогенных клеток способствует возрастному изменению мышечной ткани, при котором маркеры старения p16, p21 и p53 блокируют клеточный цикл, подавляют рост и пролиферацию клеток-сателлитов. Стареющие клетки-сателлиты преобразуются в секреторный фенотип, связанный со старением (SAS-фенотип), продуцирующий эндотелин-1 (ЭТ-1), интерлейкин-6, -8 (IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли α (TNF α), матриксную металлопротеиназу-3 (MMP-3) и активатор транскрипции FoxO1. В мышечной ткани клетки SAS-фенотипа усиливают (стрелка вверх) окислительный стресс, воспаление и апоптоз и снижают (стрелка вниз) миогенный потенциал и мышечную силу.

и физической функции [18]. В скелетной мышечной ткани пожилых женщин (65–71 год) уровень синтеза циклинзависимой киназы 1A (p21, ингибитор пролиферации при клеточном ответе на повреждение ДНК) был выше, чем у молодых (20–29 лет) [19]. С другой стороны, анализ скелетных мышц молодых (21–30 лет) и пожилых людей (70–86 лет) не выявил различий между количеством гистона γ H2AX системы репарации ДНК, фосфорилирование которого происходит при участии p38 при старении клеток [20]. Интересно, что молодые тучные люди (21–24 года, ИМТ 34–46) имели более высокую экспрессию γ H2AX в миоцитах, чем худые (21–24 года, ИМТ 20–25) [20]. Такие данные указывают на то, что старение и ожирение, связанные с ухудшением регенерации мышц и наращиванием их объема, сопряжены с увеличением числа стареющих клеток, однако это требует дальнейших исследований. Действительно, стареющие клетки продуцируют белки-регуляторы, такие как p16, p21 и p27, оказывающие влияние на митотическое деление, что вызывает резкое снижение пролиферации и дифференцировки, и это явление в контексте регенерации мышц обнаруживается повышенным фиброзом и накоплением жира. С другой стороны, экспериментально не показано долгосрочных эффектов стареющих клеток или их удаления на саркопению, фиброз, жировую инфильтрацию и мышечную силу. Отчасти это практическая проблема, поскольку саркопению по сравнению с прогрессирующей природой у людей является относительно поздним явлением у мышей. Тем не менее трансплантация сенесцентных клеток (сингенных преадипоцитов или аутологичных фибробластов уха) молодым мышам снизила показатели силы захвата и физической функции, включая скорость ходьбы и выносливость при подвешивании [18]. Таким образом, восприимчивость клеток мышечной ниши к приобретению SAS-фенотипа увеличивается с возрастом, что приводит к снижению регенеративной способности тканей опорно-двигательного аппарата и способствует хроническим расстройствам и патологиям.

СЕНЕСЦЕНЦИЯ САТЕЛЛИТНЫХ КЛЕТОК СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Молекулярные маркеры старения могут быть приобретены как постмитотическими, так и митотическими популяциями клеток, но ингибирование пролиферации сателлитных клеток особенно актуально для функций мышц [5]. Резидентные стволовые клетки мышц находятся в состоянии покоя, а в ответ на различные стимулы начинают делиться. Часть из них дифференцируется в миоциты, которые дополняют растущее мышечное волокно или восстанавливают его при повреждении, а другая восполняет собственный пул [21]. С возрастом регенеративный потенциал мышечной ткани снижается, и частично это связано с уменьшением количества сателлитных клеток, но в первую очередь это обусловлено нарушением активации и пролиферации в ответ на стимулы (рис. 1) [21]. Показано, что сателлитные клетки старых мышей демонстрируют высокую активность β -галактозидазы и экспрессию мРНК p16^{Ink4a}, циклинзависимых киназ (Cdkn2a, Cdkn2b) и инсулиноподобного фактора роста 5 (Igfbp5a), а их трансплантация молодым животным с травмой снижает регенерацию скелетных мышц [22, 23]. При целенаправленном подавлении синтеза белка p16^{Ink4a} на модели *in vitro* восстанавливается активность сателлитных клеток и увеличивается способность к самообновлению *in vivo* [24]. В стареющих миоцитах отмечается низкая экспрессия миогенных регуляторных факторов, способствующих росту мышц, на фоне высокого количества белка p53, фактора транскрипции Forkhead box O1 (FoxO1) и IL-6 [25]. Эти результаты показывают, что старение сателлитных клеток, вызванное истощением и постоянной активностью фосфатазы митоген-активируемых протеинкиназ MAP-8 с ингибированием киназы p38, в целом ухудшает регенерацию и индуцирует преждевременное изменение мышц (рис. 1) [24, 26, 27]. С возрастом в стволовых клетках мышц при травме отмечается снижение количества белка Slug (член суперсемейства факторов

транскрипции цинкового пальца Zincfinger, Slug/Snail), что способствует экспрессии p16^{Ink4a} и приводит к нарушению регенерации [27, 28].

Повреждение мышц с возрастом вызывает хроническое воспаление, сопряженное с окислительным стрессом, которое часто наблюдается у пожилых людей. Это состояние индуцирует старение клеток, в том числе и стволовых. Недавние исследования показали появление пула стареющих сателлитных клеток в скелетных мышцах у пожилых людей. Для таких клеток с высокой активностью лизосомальной β -галактозидазы (SA- β Gal), связанной со старением, продемонстрирован фенотип, продуцирующий антипролиферативные молекулы (p16INK4a, ARF и p21) [20]. Эти данные подтверждают результаты исследования скелетных мышц старых мышей, где в сателлитных клетках обнаружена остановка клеточного цикла, что привело к уменьшению их количества и снижению регенеративного потенциала тканей [29]. Показано, что с накоплением стареющих стволовых клеток также связаны ожирение и дистрофия мышц [20, 29, 30]. Хотя механизм индукции старения, специфичный для конкретного заболевания, остается неизвестным, старение сателлитных клеток может быть результатом снижения митоза, а также опосредованной TGF- β активации сигнального трансдукторного белка-супрессора пролиферации клеток Smad3 и чрезмерной стимуляции белков трансмембранного семейства Notch [25]. Последние регулируют взаимодействие между соседними клетками. На настоящий момент остается под вопросом: действие стареющих сателлитных клеток на физическую функцию мышц положительно или отрицательно, а также оказывают ли такие клетки прямое влияние на параметры их старения (например, клеточный состав и атрофию). Показано, что системное удаление клеток, экспрессирующих p16^{Ink4a} у трансгенных молодых мышей, вызывает состояние, подобное саркопении, а у старых животных, к сожалению, незначительно улучшает показатели физической функции [18].

Старению мышц может способствовать эндотелиальная дисфункция, связанная с увеличением синтеза эндотелина-1 (ET-1), который оказывает влияние на пролиферативную активность стволовых клеток (рис. 1). На модели *in vitro* продемонстрировано, что под влиянием ET-1 стареющие миообласты синтезируют фибронектин, который взаимодействует с интегриновым рецептором и способствует выработке АФК и активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа/тирозинкиназа В/киназы гликогенсинтазы-3 β (PI3K/AKT/GSK-3 β) [18]. Высокий уровень циркулирующего ET-1 при фиброзе у старых мышей коррелировал с экспрессией p16 в мышцах и потерей мышечной силы [31]. Интересно, что дефицит активной формы витамина D – 1,25(OH)₂D – способствует клеточному старению и появлению SAS-фенотипа с экспрессией мРНК белков p16, p21 и цитокинов TNF- α , IL-6, а также металлопротеиназы MMP-3 в сочетании с мышечной атрофией и снижением метаболической активности митохондрий [32]. Таким образом, снижение миогенного потенциала и индукция апоптотических, провоспалительных и атрофических факторов могут указывать на старение клеток миогенной линии [33].

СТАРЕНИЕ ФИБРО/АДИПОГЕННЫХ КЛЕТОК – ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ МЫШЦ

В скелетных мышцах ключевые компоненты перехода в SAS-фенотип вырабатываются фиброадипогенными предшественниками (ФАП), эндотелиальными и резидентными иммунными клетками, включая моноциты, которые дифференцируются в макрофаги [15]. При физиологических условиях ФАП-клетки способствуют регенерации мышц, а при патологических – формированию эктопической ткани [27, 34, 35]. Эти клетки в качестве медиаторов функций сателлитных клеток хорошо охарактеризованы при регенерации скелетных мышц, так как обладают как фиброгенным, так

и адипогенным потенциалом [36]. Идентифицировано несколько субпопуляций ФАП, которые играют различную роль в скелетных мышцах и имеют решающее значение для роста и опосредованного макрофагами воспалительного ответа на повреждение [37]. В условиях острого воспаления после травмы количество ФАП-клеток временно повышается со 2-го по 5-й день, а затем возвращается к исходным показателям через 14–21 день при полной регенерации мышц, тогда как при хроническом воспалении длительная пролиферация этих клеток и недостаточная элиминация приводят к их накоплению и фиброзу [38–40]. Эти динамические изменения пролиферации и клиренса ФАП-клеток важны для регуляции регенерации и дегенерации мышц, но лежащие в их основе механизмы до конца не изучены. Показано, что в состоянии покоя эти клетки поддерживают синтез гиперметилированного белка-супрессора опухолей 1 (Hic1), тогда как снижение экспрессии его гена сразу после травмы инициирует пролиферацию клеток [34]. Другое исследование продемонстрировало, что опосредованная цитокином IL-4 активация сигнального белка активатора транскрипции 6 (STAT6), путь IL4/STAT6, или воздействие IL-15 способствуют пролиферации ФАП-клеток [41]. Важную роль в клиренсе апоптотических телец ФАП-клеток играют макрофаги, обогащенные комплексом лимфоцитарного антигена 6 (Ly6C) и синтезирующие фактор некроза опухоли TNF- α [42]. В острый период повреждения мышц старение ФАП-клеток способствует переходу в SAS-фенотип и привлечению фагоцитарных клеток для их клиренса (рис. 1) [24, 27]. С другой стороны, клиренс может нарушаться при воздействии антиапоптотических факторов SAS-фенотипа, и, например, чрезмерный синтез макрофагами Ly6C типа фактора TGF- β , напротив, активирует сигнализацию для выживания стареющих клеток (рис. 1) [27]. В совокупности эти исследования указывают, что для достижения полной регенерации мышц должны быть сбалансированы про- и противовоспалительные, а также про- и антиапоптотические сигналы. Эта концепция подтверждается исследованием, демонстрирующим, что фармакологическое ингибирование янус-киназы JAK, которые регулируют переход стареющих ФАП-клеток в SAS-фенотип, подавляет показатели биосинтетических процессов системного воспаления и преобразования сателлитных мышечных клеток в адипоциты, что улучшает параметры мышечной силы, выносливости и координации у старых мышей [18].

Исследования с использованием экспериментальной модели хронической воспалительной миопатии показали, что стареющие ФАП-клетки стимулируют привлечение макрофагов, NK-клеток и активируют сателлитные клетки, что приводит к регенерации мышц в следующей последовательности: старение – очищение – регенерация [24]. В острый период повреждения мышц стареющие ФАП-клетки продуцируют цитокины, при этом высокий уровень синтеза IL-33 коррелирует с экспрессией белков супрессоров пролиферации, а именно ингибитором циклинзависимой киназы (CDKN2A, p16) и p53 [27]. IL-33 является мощным индуктором провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулирует выработку TNF- α макрофагами и оказывает влияние на деятельность регуляторных Т-клеток (Tregs), которые способствуют регенерации мышц [43]. На фоне замедленной регенерации травмированных мышц у старых мышей показано повышение синтеза p16^{Ink4a} в ФАП-клетках, а нокаутирование экспрессии генов белков супрессоров пролиферации p53 и p21 ухудшало способность к восстановлению тканей [44]. Стареющие ФАП-клетки в ответ на травму мышц могут вызывать перепрограммирование стволовых клеток. Показано, что клетки с индуцированной экспрессией четырех генов репрограммирования факторов Яманаки (*OSKM*, *Oct4*, *Klf4*, *Sox2* и *c-Myc*) при повреждении мышц часто находились рядом со стареющими ФАП-клетками, расположенными в интерстициальном пространстве [45]. Кроме того, когда стареющие клетки были истощены или продукция IL-6 SAS-фенотипом была подавлена, эффективность репрограммирования стволовых клеток снижалась, это указывает на то, что они становятся более многочисленными в ответ на травму и могут способствовать регенерации мышц [45].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ МЫШЦ

Возрастзависимые изменения процессов метилирования ДНК, которые происходят во всех тканях организма, включая скелетные мышцы, могут способствовать структурному и функциональному ухудшению органов [46, 47]. Эпигенетические изменения в скелетных мышцах проявляются в основном через повышенные уровни метилирования. Предиктором хронологического возраста мышц является статус метилирования 200 сайтов области CpG ДНК, более 200 п. н. с G+C содержанием более 0.5 (ожидаемое/наблюдаемое присутствие CpG > 0.6). В геномах млекопитающих наиболее распространенной модификацией ДНК является метилирование пятого углерода цитозина (5-метилцитозин, или 5mC), при этом метилирование происходит от 70 до 80% CpG. Другие заметные модификации ДНК включают 5-гидроксиметилцитозин (5hmC), 5-карбоксиметилцитозин (5caC) и 5-формилцитозин (5fC) [46]. У пожилых пациентов с саркопенией уровни метилирования участков генов *CTSB* *_15*, *CXCL12* *_22* и *FGF2* *_30* в крови снижается, тогда как у *CTSB* *_17* и *FGF19* *_28*, напротив, повышается. Примечательно, что метилирование *FGF2* *_30* положительно коррелировало с силой хвата и скоростью движения пациентов [47]. В целом сумма уровней метилирования CpG-сайтов значительно повышается у пациентов с саркопенией и отрицательно коррелирует с анатомической площадью поперечного сечения латеральной широкой мышцы бедра, максимальным изометрическим сгибанием локтя и разгибанием колена [46]. Анализ энциклопедии генов и геномов показал, что гены, связанные с различиями метилирования при саркопении, были в основном связаны с путями, включающими регуляцию актинового цитоскелета, мышечную функцию и энергетический метаболизм [48].

Показано, что физические тренировки изменяют метилирование мышечной ДНК [46], но приводит ли это к тому, что этот процесс у пожилых лиц становится похожим на подобный у молодых, – остается под вопросом. Проведен эксперимент по исследованию влияния бега в колесе с весом мышей с 22–24-месячного возраста на эпигенетическое старение скелетных мышц [49]. На основании метода бисульфитного секвенирования был проведен целевой анализ высокого разрешения с высоким охватом > 500 тканеспецифичных мышечных CpG-локусов (анализ DNAgeTM), который перекрывался с часами эпигенетического старения тканей по Хорвату [50]. Примененный алгоритм DNAgeTM от Zymo Research, расширяющий часы Хорвата, построенный с использованием эластичной сетевой регрессии, оказался более точным для сравнения хронологического возраста мышц старых тренированных животных с возрастом молодых. Так, эпигенетический возраст мышцы тренированных возрастных мышей был на 10% ниже (~ на 8 недель моложе), чем у малоподвижных. Демонстрируется, что старение обычно приводит к большей молекулярной изменчивости, или “беспорядку”. Энтропия Шеннона метилирования ядерной и рДНК была выше при старении (FDR < 0.05) и не влияла на состояние мышц, но мтДНК была схожей между молодыми малоподвижными и старыми тренированными животными [49]. Более высокие уровни мРНК *Foxo3* и сниженное метилирование его гена по сравнению с молодыми наблюдались в скелетных мышцах 7-летних свиней, в то время как ген *FGFR1*, ингибирующий атрофию мышц, показал пониженную экспрессию и гиперметилирование [47]. В камбаловидной мышце мышей через неделю после тренировки значительно возрос уровень метилирования гена *nNOS* и убиквитиназы *E3* [49].

Помимо этого, на различных моделях мышечной атрофии продемонстрированы изменения процессов ацетилирования гистонов и их регуляторных факторов. Так, для функции скелетных мышц решающее значение имеют ацетилазы и деацетилазы гистонов, которые модулируют экспрессию многочисленных путей и генов. Длительные упражнения значительно увеличивают ацетилирование гистона H3, а убиквитинирование уменьшается в скелетных мышцах крыс в модели атрофии, вызванной иммобилизацией гипса [51]. У стареющих 24-месячных мышей соотношение массы икроножной

мышцы к массе тела и уровень ацетилирования гистонов H3, H3K9 и H3K27 значительно снижается по сравнению с молодыми, в то время как уровни мРНК атрогина-1 увеличиваются [51]. В первичных клетках – предшественниках мышечных клеток человека, выделенных из латеральной части бедра, при старении увеличивается экспрессия гистона γ -H2AX, которая положительно коррелирует с маркерами мышечной атрофии (*murf-1* и *atrogen-1*) [51].

Известно более 170 типов химических модификаций после транскрипции некодирующей и информационной РНК, которые играют ключевую роль в их стабильности, эффективности трансляции и внутриклеточной локализации. Как ключевой компонент эпигенетики, модификации РНК регулируют экспрессию генов и образуют сложную сеть, необходимую для поддержания клеточных физиологических функций и способствующую возникновению и прогрессированию различных заболеваний [51]. Преобладающей химической модификацией мРНК является метилирование N6-аденозина (m6A), которое включает добавление метильной группы в положение N6 на остатке аденозина молекул мРНК, катализируемое специфическими ферментами. Модификация m6A регулирует сплайсинг предшественников и ядерный экспорт мРНК, а также влияет на трансляцию и стабильность, показано ее наличие в скелетных мышцах и потенциальное влияние на дифференцировку миобластов.

Некодирующие молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов (miRNA) регулируют экспрессию генов, дополняя 3'-нетранслируемую область (3'UTR) целевой мРНК, и играют ключевую роль в различных биологических процессах, включая пролиферацию клеток, дифференцировку, апоптоз и развитие. Атрофические миоциты и макрофаги, вызванные старением, высвобождают экзосомы, обогащенные miR-690, которые подавляют дифференцировку сателлитных клеток, регулируя экспрессию *Mef2a*, *Mef2c* и *Mef2d*, сверхэкспрессия miR-181a усиливает функцию митохондрий у старых мышей, а miR-181a подавляет экспрессию сиртуина 1 [52]. У старых мышей сверхэкспрессия miR-434-3p в миоцитах сопровождается снижением активности каспаз 3, 8 и 9 [51]. MiR-29 ингибирует трансляцию медиаторов пролиферации миобластов, связываясь с 3'UTR IGF-1, p85a и B-myb, способствуя появлению связанных со старением индикаторов и приводя к атрофии скелетных мышц [52]. Тип молекулы РНК длиной более 200 нуклеотидов (lncRNA) регулирует экспрессию генов, ремоделирование хроматина, процессинг РНК и взаимодействие белков и участвует в дифференцировке и развитии клеток, опосредуя импринтинг генов при заболеваниях. В скелетных мышцах lnc-MYN модулирует пролиферацию миобластов в составе комплекса ремоделирования хроматина INO80 [52]. lncRNA, экспрессируемая во время дифференцировки этих клеток, оказывает влияние на метилирование ДНК и уплотнение хроматина в перичентромерных/центромерных областях [52]. Конкурирующая эндогенная РНК (ceRNA) miR-520d-5p подавляет регуляцию факторов регуляции мышц и апоптоз клеток, и ее экспрессия в мышцах пожилых людей повышена [52]. Ингибирование Chronos приводит к гипертрофии мышц через регуляцию *Bmp7* [51]. Таким образом, метилирование ДНК, модификация гистонов, РНК и некодирующая РНК имеют решающее значение в прогрессировании старения скелетных мышц, однако изучение эпигенетических процессов, сопровождающих это явление, находится на начальном этапе.

РОЛЬ ИММУННЫХ КЛЕТОК В СТАРЕНИИ МЫШЦ

С возрастом инициируется процесс иммунной дисфункции, иммуностарение, которое способствует развитию хронических возрастзависимых болезней [53, 54]. Регенерация скелетных мышц регулируется не только сателлитными и ФАП-клетками, но и иммунными, следовательно, иммуностарение должно оказывать влияние на регенерацию мышц, хотя доказательства связи между этими двумя явлениями остаются

ограниченными. Показано, что возрастное изменение количественной динамики и функций иммунных клеток и хроническое воспаление способствуют прогрессированию саркопении. Подобное сложное взаимодействие между иммунной системой, осью “кишечник – мышца” и аутофагией подчеркивает важную роль этих систем в патогенезе этого заболевания. Новые технологии биофизической стимуляции мышц с позиций иммуномодуляции и регуляции макрофагов и Т-клеток и снижения хронического воспаления демонстрируют доказательства такого взаимодействия. При индукции старения иммунных клеток у мышей повышается количество инфильтрирующих макрофагов преимущественно противовоспалительного фенотипа M2, снижается мышечная сила и ухудшается регенерация мышц после травмы [55]. Эти клетки могут способствовать иммунологическому надзору за старением путем высвобождения висфатина, аналога никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), а также адипомиокина, который стимулирует пролиферацию стволовых клеток и миобластов [42]. Висфатин/NAMPT регулирует синтез НАД-зависимого белка сиртуина SIRT1, который деацетирует факторы транскрипции, в результате чего подавляется старение в эндотелиальных клетках-предшественниках [56]. Таким образом, в качестве критических факторов возрастных изменений мышц в клинических и доклинических исследованиях была показана роль воспалительной инфильтрации и изменений иммунных клеток, особенно макрофагов и Т-клеток. С другой стороны, проспективное популяционное исследование Newcastle 85+ лиц престарелого возраста, живущих в регионах Ньюкасл и Тайнсайд, Великобритания, продемонстрировало, что профиль иммуностарения не связан с мышечной функцией и риском саркопении [57]. Тем не менее источники возрастного инфламмейджинга, а именно высокая секреция провоспалительных цитокинов, накопление молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP), изменения жировой ткани и микробиома могут быть вызваны старением иммунных клеток. Эти явления оказывают влияние на развитие саркопении прямыми или косвенными путями, а она может усугублять этот процесс, создавая порочный круг. Более того, не только про-, но и противовоспалительные цитокины могут влиять на мышцы и участвовать в прогрессировании саркопении. Существующие данные об изменениях в иммунных клетках на протяжении прогрессирования заболевания остаются неоднозначными, а иногда даже спорными. С помощью комплексных аналитических методов, охватывающих пространственную транскриптомику и высокочувствительную массовую цитометрию, будущие исследовательские усилия должны прояснить всеобъемлющие и подробные изменения в иммунных клетках, включая появление новых популяций, связанных с саркопенией. Хотя вопрос о том, влияет ли иммуностарение на воспаление и регенерацию мышц, остается спорным, более глубокое понимание механизмов регуляции этих процессов может способствовать прогрессу терапии при старении и заболеваниях мышц.

РОЛЬ МИКРОБИОМА В СТАРЕНИИ МЫШЦ

Сложная экосистема микробиоты имеет жизненно важное значение в иммунных и эндокринных функциях кишечника, энергетическом гомеостазе, питании и в целом – в поддержании здоровья [57]. Эта система выполняет промежуточную роль, расщепляя углеводы, белки и липиды для обеспечения организма энергией, а ее продукты, преодолевая кишечный барьер, метаболизируются в тканях и попадают в кровеносную систему. Так, микронутриенты и метаболиты микробиоты кишечника достигают мышц и оказывают на них воздействие [57, 58]. С возрастом возникает дисбактериоз микробиома кишечника с изменением видового спектра и соотношения между микроорганизмами, которое сопровождается снижением содержания полезных метаболитов [57]. Для изучения взаимосвязи между микробиотой и мышцами была выдвинута

концепция оси “кишечник – мышца”, данные исследований которой дополняют сведения о причинах возникновения возрастной атрофии мышц и дисфункции, приводящей к саркопении [59]. В частности, показано, что изменение микробиома путем использования биологических добавок, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, увеличивают мышечную массу, силу и выносливость у старых мышей [58]. Особенно интересным и актуальным является изучение взаимодействия между старением мышечных клеток и изменениями в микробиоме кишечника, состояние которого вносит ощутимый вклад в системное воспаление, физиологический спад и предрасположенность к возрастным заболеваниям.

Сложность, гетерогенность стареющих клеток и возникновение SAS-фенотипа усугубляют процесс старения через провоспалительные пути и влияют на микросреду и иммунную систему. Одновременно с этим связанные со старением изменения в разнообразии и составе микробиома кишечника способствуют дисбактериозу, еще больше усугубляя системное воспаление. Показано, что накопление стареющих стволовых клеток SAS-фенотипа на фоне повышения содержания активных метаболитов кислорода и повреждения ДНК создает воспалительную среду, нарушая функцию кишечника и гомеостаз [57]. Кроме того, старение способствует снижению пролиферации, самообновления и подвижности этих клеток, усугубляя локальное воспаление и проблемы гомеостаза кишечника [57]. Бокаловидные клетки производят слизистый слой, в то время как клетки Панета секретируют антимикробные пептиды, такие как α -дефензины и лизоцим, для защиты от бактериальной инвазии. Исследования показывают, что старение обоих типов клеток нарушает барьерные функции кишечника, что проявляется снижением продукции муцина в бокаловидных клетках, снижением секреции лизоцима и активацией Notum, ингибитора WNT, в клетках Панета у старых мышей [57]. Эти нарушения целостности барьера кишечника, вызванные старением обоих типов клеток, способствуют бактериальной пермеабилитации и хроническому воспалению. Недавние исследования показали, что иммунные клетки подвздошной кишки подвергаются клеточному старению в зависимости от вида бактерий по мере старения людей [57]. Это подчеркивает, что возрастная дисфункция кишечного барьера в сочетании с увеличением грамотрицательных бактерий усиливает проницаемость микробиоты в тканях подвздошной кишки, что приводит к длительной стимуляции иммунных клеток. Однако конкретные механизмы, посредством которых старение клеток кишечника напрямую влияет на изменение состава микробиома, остаются неясными. Это нарушение может привести к повышенной проницаемости кишечника, способствуя дисбактериозу кишечника, ухудшению гомеостаза кишечника и развитию воспалительных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимосвязи между клеточным старением других клеток, находящихся в кишечнике, повышенной проницаемостью кишечника из-за старения и последующими изменениями в микробиоме кишечника.

Возрастзависимые изменения микробиома кишечника в контексте системного воспаления предполагают двунаправленное взаимодействие, при котором дисбактериоз может усугублять старение и, наоборот, стареющие клетки могут влиять на состав и функцию микрофлоры [57]. Такое взаимодействие имеет значительные последствия для развития заболеваний опорно-двигательного аппарата, связанных со старением, предлагая потенциальную цель для терапевтического вмешательства. Накопление различных SAS-фенотипа стареющих клеток, таких как эпителиальные или иммунные клетки в кишечнике, может вызвать изменения в микробном разнообразии и метаболитах кишечной среды. И наоборот, метаболиты, вырабатываемые микробиотой кишечника, могут потенциально влиять на клеточное старение в кишечных клетках напрямую [58]. Теория оси “кишечник – кость” подчеркивает важность поддержания гомеостаза микробиома кишечника для метаболизма и функции скелетных мышц. Продемонстрировано снижение массы и функции скелетных мышц у мышей

без микробов и животных, получавших антибиотики, причем введение этим мышам суспензии бактерий микробиоты кишечника здоровых особей снижало показатели атрофии мышц [59]. Частично восстановило нарушения скелетных мышц лечение короткоцепочечными жирными кислотами. У пожилых людей установлена корреляция между наличием определенных родов микроорганизмов, высокой мышечной массой и лучшей физической работоспособностью [59]. Например, количество бактерий, известных противовоспалительной функцией и продукцией бутирата (*Fusicatenibacter*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Lachnoclostridium*), снижалось, в то время как *Lactobacillus* чаще обнаруживались в фекалиях при состояниях предсаркопении и саркопении [59]. Исследование норвежской популяции населения (включая оба пола, $n = 5196$) обнаружило увеличение диагностического показателя саркопении аппендикулярной безжировой массы и снижение минеральной плотности костей, которые сопровождались наличием трех анаэробных видов бактерий – *Dorea longicatena*, *Coprococcus comes* и *Eubacterium ventriosum* [60]. В значительной степени ассоциирован с ростом мышц метаболизм, связанный с желчными кислотами, полученными из микробиома кишечника [59]. Вырабатываемые в печени первичные желчные кислоты мигрируют в подвздошную кишку, где гидролаза желчных солей деконъюгирует их, превращая во вторичные, которые действуют как лиганды для фарнезоидного X-рецептора. Связываясь с рецепторами, этот лиганд способствует секреции фактора роста фибробластов с активацией сигнального пути ERK1/2, что оказывает влияние на повышение мышечной массы [59]. В настоящее время в Ирландии проводятся клинические испытания для оценки влияния пробиотических добавок (*Bacillus coagulans*) на синтез мышечного белка в ответ на растительную диету [60].

СТАРЕНИЕ КЛЕТОК И САРКОПЕНИЯ

Тип стойкой мышечной атрофии, саркопении, характеризуется постепенной потерей массы и функции скелетных мышц с риском развития негативных последствий, таких как физическая инвалидность, плохое качество жизни и смерть. Это заболевание диагностируется примерно у 20% пожилых лиц, преимущественно с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, сахарного диабета и респираторных заболеваний [2]. Существуют различные методы диагностики саркопении, такие как биоимпедансный анализ компонентного состава тела, радиологическая оценка с помощью методов визуализации состава тела, а именно двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная и магниторезонансная томография. С возрастом отмечается снижение мышечной массы и силы, которое отчасти зависит от накопления стареющих клеток и появления SAS-фенотипа. Возникает эффект паракринного старения с изменением активности стволовых клеток, внеклеточного матрикса и функций мышечной ткани [20, 61]. Накопление стареющих клеток выступает в качестве детерминанты снижения мышечной массы и силы при возникновении саркопении, сопряженной с демонстрацией маркеров SAS-фенотипа (рис. 1). Показано, что после воздействия цитостатика и индуктора старения доксорубина миобласты и фибробласты, извлеченные из биопсий мышц здоровых молодых людей, преобразуются в различные SAS-фенотипы. В миоблестах наблюдается значительное повышение уровня экспрессии мРНК фермента MMP-3 и цитокина IL-8, тогда как в фиброблестах отмечается синтез белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (IGFBP3), плазминогена-1 (PAI-1) и хемокина 5 (CXCL-5) на фоне низкого уровня TNF- α и IL-6 [38]. Также дефицит активной формы витамина D 1,25(OH) $_2$ D, способствуя старению клеток скелетных мышц, оказывает влияние на развитие возрастной саркопении, вызывая окислительный стресс и препятствуя регенерации мышц [32]. Эти данные указывают на динамический процесс старения с характерными чертами сложной меж- и внутриклеточной

изменчивости и появлением признаков саркопении. У пожилых людей обнаруживаются достоверные ассоциации между наличием клеток SAS-фенотипа и показателями физической силы. Наиболее сильная связь отмечена между отрицательным регулятором мышечной массы активином A и силой, что подтверждает ключевую роль старения клеток в возрастзависимом снижении физической работоспособности [62].

Провоспалительное и межклеточное воздействие продуктов синтеза стареющих клеток SAS-фенотипа в мышцах и окружающих тканях считается ключевым фактором, способствующим саркопении [63]. Экспериментальное исследование эффекта имплантации стареющих человеческих фибробластов в скелетные мышцы и кожу мышцей обнаружило распространение SAS-фенотипа в соседних клетках на фоне истончения мышечных волокон и характерных признаков саркопении [64]. Наблюдалось старение сателлитных клеток с наличием митохондриальной дисфункции и секреции SAS-фенотипа, связанное с возрастной потерей мышечной массы, силы и проявлением признаков саркопении [64]. На основании вышеуказанных доказательств участия различных молекул в процессе старения сателлитных клеток, а именно наличия сигнализации по пути $p38\alpha/\beta$ MAPK, сниженной экспрессии репрессора гена $p16^{\text{INK4a}}$ фактора транскрипции Slug и синтеза Wnt-3, можно предположить вероятность участия этих молекул в возрастной мышечной дегенерации при саркопении. В частности, биологически активные вещества, высвобождаемые из воспалительного инфильтрата и из ФАП, оказывают патологическое влияние на пролиферацию и дифференцировку сателлитных клеток, что индуцирует восстановление мышц, характерное для хронического состояния, то есть формирование фиброзной и жировой дегенерации и атрофию миофибрилл [37, 65]. Согласно исследованиям на модели линии миобластов мышечной C2C12, было предложено несколько потенциальных механизмов потери мышечной массы (саркопении), опосредованной старением мышечных клеток [31, 33]. Под влиянием высокой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и/или экспрессии рецептора к эндотелину-1 стареющие клетки начинают синтезировать апоптотические, атрофические и воспалительные факторы [31, 33, 66]. Указывается, что в ответ на метаболический стресс остановка клеточного цикла в значительной степени является результатом двух сигнальных путей повреждения ДНК. Первый осуществляется через фосфорилирование транскрипционного фактора p53 продуктом экспрессии гена мутанта атаксии-телеангиэктазии (ATM), что приводит к повышению уровня ингибитора циклинзависимой киназы $p21^{\text{CIP1}}$ с активацией тумор-супрессорного пути с фосфорилированием белка ретинобластомы (Rb) [67]. Второй путь опосредован ингибитором циклинзависимой киназы $p16^{\text{INK4a}}$, участием белка Rb, что приводит к блокированию перехода клеток из G1 фазы в S период ($p16^{\text{INK4a}}$ /Rb) [68]. Окислительный стресс вызывает старение сателлитных клеток, которые в большей степени начинают дифференцироваться в адипоциты, что в конечном итоге способствует замещению мышечной ткани на жировую. Показано, что при культивировании стареющих клеток с миобластами останавливается образование миоцитов и возникает саркопения [69, 70]. В развитии такого типа метаболической саркопении принимает участие антиоксидантный фермент, пероксиредоксин 6, который предотвращает расщепление сиртуина SIRT1, а также экспрессию гена *FoxO1* [71]. Его высокая активность усиливает протеолиз, старение клеток и ускоряет мышечную дегенерацию, вызванную возрастом и ожирением [71]. Также изучалась роль накопления перимышечной жировой ткани в развитии саркопении: ее трансплантация увеличивала активацию и ядерную транслокацию факторов транскрипции FoxO [71]. Еще один общий регулятор метаболизма – митохондриальный белок атрофии зрительного нерва 1 (OPA1) – регулирует активность и старение мышечных стволовых клеток. При его отсутствии возникают стресс эндоплазматического ретикулума и индукция факторов транскрипции FoxO в стареющих клетках, что приводит к потере мышечной массы [72]. Индукция D-галактозой старения миобластов (модель старения *in vitro*) вызывает в них синтез сарколипина, который участвует в развитии фиброза

скелетных мышц [73]. Действительно, показано, что возникающий с возрастом фиброз, индуцированный изменением функций стареющих клеток, ускоряет развитие саркопении [74]. В недавних исследованиях иммуногенных изменений, связанных с развитием саркопении, показано, что макрофаги могут предотвращать/ингибировать клеточное старение и соответствующий SAS-фенотип и, следовательно, положительно регулировать регенерацию мышц [42]. В целом приведенные данные демонстрируют, что старение клеток играет ключевую роль в развитии саркопении, а более глубокое понимание ее индукции, возникновения SAS-фенотипа при прогрессировании заболевания позволит разработать подходы к терапии потери мышечной массы.

СЕНЕСЦЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ САРКОПЕНИИ

Стареющие клетки SAS-фенотипа, продуцирующие провоспалительные факторы и биологически активные вещества, негативные по воздействию на ткани, могут использоваться как терапевтическая мишень для предотвращения возрастных дегенеративных патологий. Сеноморфная и сеностатическая терапия – стратегия воздействия на стареющие клетки – основана на применении биологически активных субстанций, снижающих их преобразование в SAS-фенотип [18]. В качестве сенолитических препаратов (сенолитиков), которые избирательно убивают стареющие клетки, используются белки, блокирующие апоптоз, а также ингибиторы протеинов, способствующих выживанию стареющих клеток, например тирозинкиназа [3, 28]. Сеноморфики нацелены на подавление функций клеток, связанных с провоспалительной паракринной сигнализацией и повреждением тканей. Эксперименты по исследованию системного воздействия сенолитиков и сеноморфиков продемонстрировали благоприятное воздействие на показатели здоровья и функции скелетных мышц (рис. 2) [3].

Большинство сенолитиков, идентифицированных на сегодняшний день, способствуют апоптозу стареющих клеток, воздействуя на критические белки, участвующие в механизмах выживания и антиапоптоза [75]. Многие из идентифицированных сенолитиков проявляют специфичность к определенным типам или субпопуляциям стареющих клеток. Несмотря на эту гетерогенность, сенолитики продемонстрировали способность облегчать многие хронические заболевания, такие как атеросклероз и другие сердечно-сосудистые дисфункции, фиброз печени, функцию стволовых клеток и другие, наряду с сопутствующим увеличением продолжительности здоровой жизни [75]. Первым поколением сенолитиков являются ингибиторы протеинов семейства Bcl-2, которые вызывают апоптоз стареющих клеток, но некоторые из них обладают побочными эффектами на тромбоциты и нейтрофилы, что может ограничивать их использование в клинике. Семейство шаперонных белков теплового шока 90 (HSP90) играет ключевую роль в стабилизации и деградации протеинов, многие из которых участвуют в пролиферации клеток, ангиогенезе и онкогенезе [75]. Некоторые из ингибиторов HSP90, включая 17-DMAG (альверинимин), гелданамицин и 17-AAG (танесипимин), проявляют сенолитическую активность в вызванных окислительным стрессом стареющих фибробластах и эндотелиоцитах. Сенолитический пептид FOXO4-D-ретро-инверсо (FOXO4-DRI), который нарушает взаимодействие транскрипционного фактора белка O4 (FOXO4) с ядерным белком p53 при его перемещении в цитозоль, вызывает апоптоз клеток. Показано, что мишенью дазатиниба является тирозинкиназа (BCR-ABL, SRC, c-KIT) рецепторов эфрина A и тромбоцитарного фактора роста- β 94, тогда как растительный флавонол кверцетин относится к деактиваторам киназы PI3K и серпинов [71]. При действии этих препаратов подавляется активность молекул – регуляторов старения клеток. Показано, что однократная доза дазатиниба и кверцетина снизила экспрессию маркера старения p16 в четырехглавой мышце мышей и улучшила физическую активность на беговой дорожке через 5 дней и 7 месяцев после введения [28]. В контексте

хронологического старения мыши в возрасте от 20 до 24 месяцев, получавшие этот сенолитический коктейль, по сравнению с животными, принимавшими плацебо, показали лучшие результаты по показателям мышечной выносливости (тест на подвешивание), работоспособности на беговой дорожке и силы захвата [18]. Аналогичным образом оценивались 20-месячные мыши, получавшие в течение 8 недель специфичное для старения соединение 1 (SSK1), мишенью которого является лизосомальный фермент SA- β gal. Эти животные демонстрировали более высокие работоспособность, координацию, равновесие и мышечную силу по сравнению с мышами, принимавшими плацебо [76]. Лечение предшественником фермента NAD⁺ никотинамидрибозидом старых мышей предотвращало старение миоцитов и снижало выработку провоспалительных цитокинов SAS-фенотипом [5]. Однако в перечисленных исследованиях не анализировалась масса скелетных мышц и особенности молекулярного и морфологического фенотипа старения или их резидентных клеток. Доказательства влияния сенолитиков на молекулярный фенотип скелетных мышц приведены в эксперименте на старых мышах (возраст 21–22 месяца), получавших сенолитический препарат ABT263 в течение четырех недель [77]. Под действием препарата повышался процент положительных p16 сателлитных клеток и, напротив, снижалось количество двухпочечных разрывов ДНК в них. Интересен низкомолекулярный пептид сенолитик FoxO4-DRI, который блокирует взаимодействие фактора транскрипции FoxO4 с p53 и преимущественно воздействует на стареющие клетки, что указывает на возможность оценки его эффективности при саркопенической потере мышечной массы [78]. Увеличение экспрессии фактора транскрипции Slug или гена белка p16 рассматривается как потенциальное лечение саркопении, тем не менее при реализации таких стратегий ингибирование функций супрессора опухолей p16 требует осторожности [26].

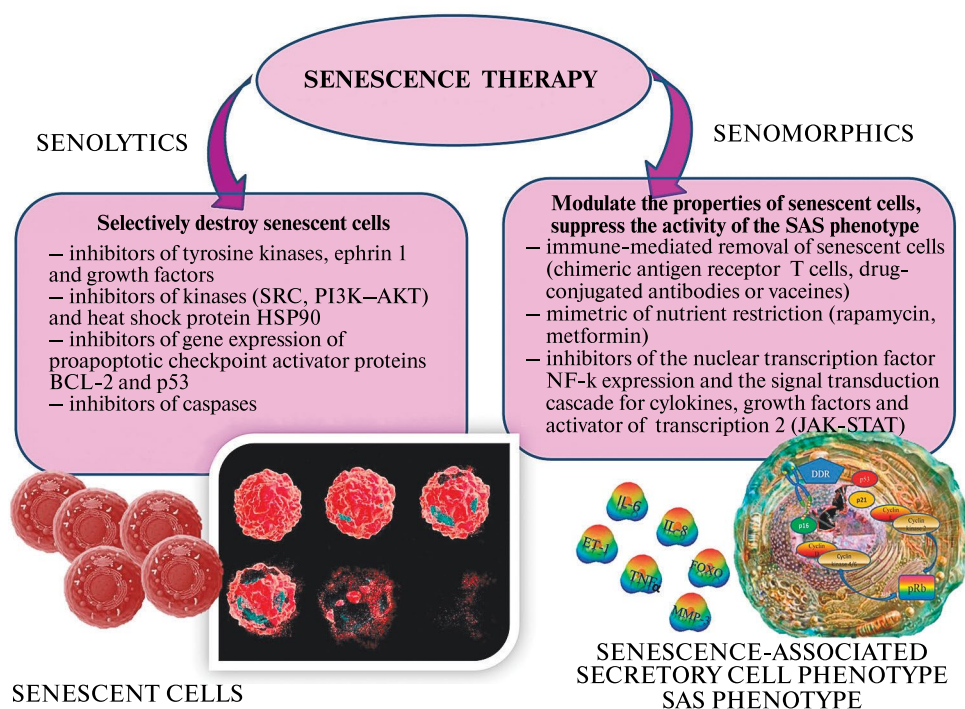


Рис. 2. Механизмы действия препаратов сенесцентной терапии на функциональное состояние скелетных мышц.

Подгруппа препаратов-сеноморфиков подавляет формирование фенотипов старения клеток, включая SAS (рис. 2). Например, ингибитор тирозинкиназы JAK 1/2 (руксолитиниб, INCB18424), которая необходима для синтеза цитокинов I и II типа, блокирует внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT и подавляет воспаление, связанное со стареющими клетками [18]. Показано, что этот препарат влияет на параметры физической функции, выносливости в подвешивании и силы захвата старых мышечных (24-месячных) [18]. У этих животных отмечается снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов. Введение сеноморфного средства MAVp1 предотвращает прогрессирование саркопении путем нейтрализации цитокина IL-1 α , лечение нейтрализующим антителом против IL-6 показало снижение индуцированной старением экспрессии IL-17a [79]. С возрастом на стадии инициации саркопении повышается уровень указанных цитокинов, и воздействие указанными препаратами может снизить риск развития воспаления и заболевания. При системном введении мышам навитоклакса (ингибитор проапоптотических белков Bcl-2, Bcl-XL и Bcl-w) при потере объема мышц через 4 недели снижалось количество стареющих клеток SAS-фенотипа (особенно связанных с IL-17) и предотвращалось дальнейшее повреждение тканей [79]. Это исследование подчеркнуло эффективность комбинированной терапии сенолитиками и сеноморфами (навитоклакс + нейтрализующие антитела против IL17a/f), иллюстрируя, что сочетание этих методов терапии, нацеленных на стареющие клетки, уменьшает повреждение тканей [65, 79]. Такие данные свидетельствуют, что сенолечение улучшает параметры мышечной производительности и физической функции. Остается неясным, опосредованы ли эти эффекты системным снижением количества стареющих клеток и концентраций циркулирующих продуктов SAS-фенотипов и/или локальным воздействием в скелетных мышцах [65].

Существуют и другие методы лечения, направленные на факторы, вызывающие старение. Так, необходима разработка целевых вмешательств, мишенью которых является улучшение митохондриальной функции, что необходимо для предотвращения саркопении и сохранения здоровья мышц у стареющей популяции населения [65]. Показано, что лечение пациентов фракцией, богатой жирорастворимыми витаминами группы E, токотриенолом, останавливает старение и преобразование в SAS-фенотип миоцитов, обеспечивая мышечные клетки регенеративной способностью и содействуя восстановлению мышечной массы [80, 81]. Появились исследования, где рассматриваются микроРНК, которые связаны с ключевыми факторами, вызывающими старение сателлитных клеток, такими как связывающий инсулиноподобный фактор роста белок 5 (Igfbp5), молекулы пути сигнализации Wnt-3 α и нарушения регуляции AMPK/SIRT1 [82]. Хотя эти методы лечения, нацеленные на микроРНК, в доклинических испытаниях показали многообещающие результаты, необходимы дальнейшие исследования оценки их эффективности в предотвращении патологического старения, снижения потери мышечной массы при саркопении и содействии регенерации мышц. Нельзя не упомянуть методы клеточных технологий – так, трансплантация функциональных стареющих мезенхимальных стромальных клеток (МСК), обработанных экстрактом плаценты, способствовала регенерации мышц у мышечной модели хронической воспалительной миопатии [24, 27]. Трансплантация таких МСК, обладающих способностью формировать FAP-фенотип с повышенными свойствами привлекать фагоциты и пролиферацией, оказывает влияние на окружающие ткани с повышением их регенерации [24]. В совокупности результаты этих исследований свидетельствуют о том, что просенесцентная терапия представляет новую стратегию регулирования мышечного воспаления и регенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологический прогресс биомедицинских исследований позволил представить подробный анализ склонных к старению различных популяций клеток мышечной ткани и определить роль этого явления при возрастных изменениях, возникновении и развитии воспаления и миопатий. Современные методы секвенирования мРНК отдельных клеток, ядер и цитометрия с иммуоцитохимической визуализацией идентифицировали основные свойства стареющих клеток, включая маркеры повреждения ДНК, ингибиторы циклинзависимой киназы, SAS-фенотип и антиапоптотические пути. Исходя из вышеизложенного, можно выделить несколько ключевых позиций. Во-первых, снижение мышечной массы и функции, связанное с возрастом (саркопения), происходит на фоне нарушения регенеративного потенциала, которое обусловлено прогрессирующей заменой мышечной ткани фиброзной и жировой. Во-вторых, старение клеток и возникновение SAS-фенотипа является основным фактором патофизиологии указанных возрастных изменений скелетных мышц. На это указывают сведения многих исследований, где приведены данные о влиянии накопления таких клеток и SAS-фенотипа на здоровье мышц, ускоряя их старение и усугубляя дегенеративные состояния. Так, на фоне уменьшения общего количества появляются миосателлитные клетки секреторного SAS-фенотипа с митохондриальной дисфункцией, которые оказывают патологическое влияние на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, что индуцирует дефектное восстановление мышц с формированием фиброзной и жировой ткани и атрофией миофибрилл. В-третьих, процесс старения скелетных мышц сложен и многогранен, и на него оказывают влияние иммуностарение, эпигенетические факторы и микробиом. В зависимости от характера воздействия в процессе старения клетки, по-видимому, принимают специфические фенотипические и функциональные свойства, указывающие на высокогетерогенную клеточную популяцию. Гетерогенность таких клеток и динамический переход от физиологической к компенсаторной или патологической субпопуляции представляются актуальным направлением для изучения в будущих исследованиях. В-четвертых, несомненно, новые терапевтические стратегии, направленные на удаление стареющих клеток или модуляцию их сигнальных путей, представляют собой многообещающий подход к лечению саркопии. Однако понимание основных механизмов остается неполным, что затрудняет разработку точных и целенаправленных вмешательств. Так, существуют определенные ограничения, включая изменчивость экспериментальных моделей и сложность переноса результатов таких исследований на человеческий организм, кроме того, на надежность биомаркеров старения могут влиять неспецифические факторы. В настоящее время клинические исследования на людях ограничены по причине сложности получения биопсий мышц, что указывает на необходимость разработки неинвазивных или минимально инвазивных методов, например флюксомики (определение маркеров скорости синтеза мышечного белка в слюне). Также существенное дополнение для выявления ранних прогностических биомаркеров риска саркопии внесли бы данные продольных мониторинговых исследований, охватывающих возраст, пол и расу обследуемых лиц. Требуется более строгая характеристика маркеров старения мышечных волокон, резидентных популяций клеток, особенно постмитотических. Так, остается неисследованной причинно-следственная связь между повышением количества стареющих клеток и патологией мышц. Подобные исследования позволят дополнить понимание потенциально негативного и полезного воздействия стареющих клеток на физиологию скелетных мышц, раскрыть сигнальные пути межклеточных взаимодействий и выявить дополнительные мишени для антинесенесцентной терапии.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идеология, анализ, редактирование рукописи, общее руководство (Н. Г. П., В. Б. Ш.), методология, перевод статей (П. А. Н., А. Н. В., Д. В. К.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания “Структурные и клеточно-молекулярные механизмы возрастного ремоделирования соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата” № 056-00055-24-00 от 14.01.2024 г.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arosio B, Calvani R, Ferri E, Coelho-Junior HJ, Carandina A, Campanelli F, Ghiglieri V, Marzetti E, Picca A (2023) Sarcopenia and cognitive decline in older adults: targeting the muscle-brain axis. *Nutrients* 15(8): 1853. <https://doi.org/10.3390/nu15081853>
2. Dao T, Green AE, Kim YA, Bae SJ, Ha KT, Gariani K, Lee MR, Menzies KJ, Ryu D (2020) Sarcopenia and muscle aging: a brief overview. *Endocrinol Metab (Seoul)* 35(4): 716–732. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.405>
3. Englund DA, Zhang X, Aversa Z, LeBrasseur NK (2021) Skeletal muscle aging, cellular senescence, and senotherapeutics: Current knowledge and future directions. *Mech Ageing Dev* 200: 111595. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111595>
4. Marzetti E, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Landi F, Picca A (2024) Mitochondrial quantity and quality in age-related sarcopenia. *Int J Mol Sci* 25(4): 2052. <https://doi.org/10.3390/ijms25042052>
5. Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y (2022) Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest* 132(15): e158450. <https://doi.org/10.1172/JCI158450>
6. Rex N, Melk A, Schmitt R (2023) Cellular senescence and kidney aging. *Clin Sci (Lond)* 137(24): 1805–1821. <https://doi.org/10.1042/CS20230140>
7. Melo Dos Santos LS, Trombetta-Lima M, Eggen B, Demaria M (2024) Cellular senescence in brain aging and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 93: 102141. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102141>
8. De Magalhães JP (2024) Cellular senescence in normal physiology. *Science* 384(6702): 1300–1301. <https://doi.org/10.1126/science.adj7050>
9. Aversa Z, Zhang X, Fielding RA, Lanza I, LeBrasseur NK (2019) The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone* 127: 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.021>
10. Игрункова АВ, Валиева ЯМ, Калининченко АМ, Курков АВ, Попова КЮ, Шестаков ДЮ, Заборова ВА (2022) Клеточное старение: молекулярный и морфологический аспекты. *Мол мед* 20(4): 16–21. [Igrunkova AV, Valieva YaM, Kalinichenko AM, Kurkov AV, Popova KYu, Shestakov DYU, Zaborova VA (2022) Cellular senescence: molecular and morphological aspects. *Mol Med* 20(4): 16–21. (In Russ)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-03>

11. *Pabla P, Jones EJ, Piasecki M, Phillips BE* (2024) Skeletal muscle dysfunction with advancing age. *Clin Sci (Lond)* 138(14): 863–882.
<https://doi.org/10.1042/CS20231197>
12. *Brooks SV, Guzman SD, Ruiz LP* (2023) Skeletal muscle structure, physiology, and function. *Handb Clin Neurol* 195: 3–16.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00013-3>
13. *Granic A, Martin-Ruiz C, Dodds RM, Robinson L, Spyridopoulos I, Kirkwood TB, von Zglinicki T, Sayer AA* (2020) Immuno profiles are not associated with muscle strength, physical performance and sarcopenia risk in very old adults: the Newcastle 85+ study. *Mech Ageing Dev* 190: 111321.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111321>
14. *Park J, Shin DW* (2022) Senotherapeutics and their molecular mechanism for improving aging. *Biomol Ther (Seoul)* 30(6): 490–500.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.114>
15. *Falvino A, Gasperini B, Cariati I, Bonanni R, Chiavoghilefu A, Gasbarra E, Botta A, Tancredi V, Tarantino U* (2024) Cellular senescence: the driving force of musculoskeletal diseases. *Biomedicines* 12(9): 1948.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12091948>
16. *Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, Deryagin O, Lai Y, Jung S, Andres E, An J, Segales J, Ortet L, Lukesova V, Volpe G, Benguria A, Dopazo A, Benitah SA, Urano Y, Del Sol A, Esteban MA, Ohkawa Y, Serrano AL, Perdiguero E, Munoz-Canoves P* (2023) Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature* 613: 169–178.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05535-x>
17. *Burton DGA, Stolzing A* (2018) Cellular senescence: Immunosurveillance and future immunotherapy. *Ageing Res Rev* 43: 17–25.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.02.001>
18. *Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer A, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik M, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Singh RJ, Allison DB, Ejima K, Hubbard GB, Saito Y, Chikenji TS* (2021) Diverse Roles of Cellular Senescence in skeletal muscle inflammation, regeneration, and therapeutics. *Front Pharmacol* 12: 739510.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.739510>
19. *Cai Y, Han Z, Cheng H, Li H, Wang K, Chen J, Liu ZX, Xie Y, Lin Y, Zhou S, Wang S, Zhou X, Jin S* (2024) The impact of ageing mechanisms on musculoskeletal system diseases in the elderly. *Front Immunol* 15: 1405621.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1405621>
20. *Dungan CM, Peck BD, Walton RG, Huang Z, Bamman MM, Kern PA, Peterson CA* (2020) In vivo analysis of γ H2AX⁺ cells in skeletal muscle from aged and obese humans. *Faseb J* 34: 7018–7035.
<https://doi.org/10.1096/fj.202000111rr>
21. *Larijani B, Foroughi-Heravani N, Alaei S, Rezaei-Tavirani M, Alavi-Moghadam S, Payab M, Goodarzi P, Tayanloo-Beik A, Aghayan HR, Arjmand B* (2021) Opportunities and challenges in stem cell aging. *Adv Exp Med Biol* 1341: 143–175.
https://doi.org/10.1007/5584_2021_624
22. *Sousa-Victor P, Gutarra S, Garcia-Prat L, Rodriguez-Ubreva J, Ortet L, Ruiz-Bonilla V, Jordi M, Ballestar E, Gonzalez S, Serrano AL, Perdiguero E, Munoz-Canoves P* (2014) Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature* 506: 316–321.
<https://doi.org/10.1038/nature13013>
23. *Sousa-Victor P, Garcia-Prat L, Munoz-Canoves P* (2022) Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23: 204–226.
<https://doi.org/10.1038/s41580-021-00421-2>
24. *Chikenji TS, Saito Y, Konari N, Nakano M, Mizue Y, Otani M, Fujimiya M* (2019) p16INK4A-expressing mesenchymal stromal cells restore the senescence-clearance-regeneration sequence that is impaired in chronic muscle inflammation. *Ebiomedicine* 44: 86–97.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.012>
25. *Mu X, Tang Y, Lu A, Takayama K, Usas A, Wang B, Weiss K, Huard J* (2015) The role of notch signaling in muscle progenitor cell depletion and the rapid onset of histopathology in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 24: 2923–2937.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddv055>

26. Sousa-Victor P, Perdiguero E, Munoz-Canoves P (2014) Geroconversion of aged muscle stem cells under regenerative pressure. *Cell Cycle* 13: 3183–3190.
<https://doi.org/10.4161/15384101.2014.965072>
27. Saito Y, Chikenji TS (2021) Diverse Roles of Cellular Senescence in Skeletal Muscle Inflammation, Regeneration, and Therapeutics. *Front Pharmacol* 12: 739510.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.739510>
28. Zhu P, Zhang C, Gao Y, Wu F, Zhou Y, Wu WS (2019) The transcription factor Slug represses p16Ink4a and regulates murine muscle stem cell aging. *Nat Commun* 10: 2568.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10479-4>
29. Kudryashova E, Kramerova I, Spencer MJ (2012) Satellite cell senescence underlies myopathy in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy 2H. *J Clin Invest* 122: 1764–1776.
<https://doi.org/10.1172/jci59581>
30. Sugihara H, Teramoto N, Nakamura K, Shiga T, Shirakawa T, Matsuo M, Ogasawara M, Nishino I, Matsuwaki T, Nishihara M, Yamanouchi K (2020) Cellular senescence-mediated exacerbation of duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep* 10: 16385.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73315-6>
31. Alcalde-Estévez E, Asenjo-Bueno A, Sosa P, Olmos G, Plaza P, Caballero-Mora MA, Rodríguez-Puyol D, Ruiz-Torres MP, López-Ongil S (2020) Endothelin-1 induces cellular senescence and fibrosis in cultured myoblasts. A potential mechanism of aging-related sarcopenia. *Aging* 12: 11200–11223.
<https://doi.org/10.18632/aging.103450>
32. Yu S, Ren B, Chen H, Goltzman D, Yan J, Miao D (2021) 1,25-Dihydroxyvitamin D deficiency induces sarcopenia by inducing skeletal muscle cell senescence. *Am J Transl Res* 13: 12638–12649.
<https://doi.org/10.18632/aging.103450>
33. Moustogiannis A, Philippou A, Taso O, Zevolis E, Pappa M, Chatzigeorgiou A, Koutsilieris M (2021) The effects of muscle cell aging on myogenesis. *Int J Mol Sci* 22: 3721.
<https://doi.org/10.3390/ijms22073721>
34. Scott RW, Arostegui M, Schweitzer R, Rossi FMV, Underhill TM (2019) Hic1 Defines Quiescent Mesenchymal Progenitor Subpopulations with Distinct Functions and Fates in Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Stem Cell* 25(6): 797–813e9.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.11.004>
35. Theret M, Rossi FMV, Contreras O (2021) Evolving roles of muscle-resident fibro-adipogenic progenitors in health, regeneration, neuromuscular disorders, and aging. *Front Physiol* 12: 673404.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.673404>
36. Giuliani G, Rosina M, Reggio A (2022) Signaling pathways regulating the fate of fibro/adipogenic progenitors (FAPs) in skeletal muscle regeneration and disease. *FEBS J* 289(21): 6484–6517.
<https://doi.org/10.1111/febs.16080>
37. Farup J, Madaro L, Puri PL, Mikkelsen UR (2015) Interactions between muscle stem cells, mesenchymal-derived cells and immune cells in muscle homeostasis, regeneration and disease. *Cell Death Dis* 6(7): e1830.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2015.198>
38. Francis TG, Jaka O, Harridge SDR, Ellison-hughes GM, Lazarus NR (2022) Human primary skeletal muscle-derived myoblasts and fibroblasts reveal different senescent phenotypes. *JCSM Rapid Commun* 5: 226–238.
<https://doi.org/10.1002/rco2.67>
39. Molina T, Fabre P, Dumont NA (2021) Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration and diseases. *Open Biol* 11(12): 210110.
<https://doi.org/10.1098/rsob.210110>
40. Vumbaca S, Giuliani G, Fiorentini V, Tortolici F, Cerquone Perpetuini A, Riccio F, Sennato S, Gargioli C, Fuoco C, Castagnoli L, Cesareni G (2021) Characterization of the skeletal muscle secretome reveals a role for extracellular vesicles and IL1 α /IL1 β in restricting fibro/adipogenic progenitor adipogenesis. *Biomolecules* 11(8): 1171.
<https://doi.org/10.3390/biom11081171>
41. Riparini G, Simone JM, Sartorelli V (2022) FACS-isolation and culture of fibro-adipogenic progenitors and muscle stem cells from unperturbed and injured mouse skeletal muscle. *J Vis Exp* 184: 10.3791/63983.
<https://doi.org/10.3791/63983>

42. Rathnayake D, Nguyen PD, Rossello FJ, Wimmer VC, Tan JL, Galvis LA, Julier Z, Wood AJ, Boudier T, Isiaku AI, Berger S, Oorschot V, Sonntag C, Rogers KL, Marcelle C, Lieschke GJ, Martino MM, Bakkers J, Currie PD (2021) Macrophages provide a transient muscle stem cell niche via NAMPT secretion. *Nature* 591: 281–287.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03199-7>
43. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, Benoist C, Mathis D (2016) Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity* 44: 355–367.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.009>
44. Baker DJ, Weaver RL, van Deursen JM (2013) p21 both attenuates and drives senescence and aging in BubR1 progeroid mice. *Cell Rep* 3: 1164–1174.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.028>
45. Chiche A, Le Roux I, von Joest M, Sakai H, Aguin SB, Cazin C, Salam R, Fiette L, Alegria O, Flamant P, Tajbakhsh S, Li H (2017) Injury-induced senescence enables in vivo reprogramming in skeletal muscle. *Cell Stem Cell* 20: 407–414e4.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.11.020>
46. Murach KA, Dimet-Wiley AL, Wen Y, Brightwell CR, Latham CM, Dungan CM, Fry CS, Watowich SJ (2022) Late-life exercise mitigates skeletal muscle epigenetic aging. *Aging Cell* J 21(1): e13527.
<https://doi.org/10.1111/acel.13527>
47. Liang W, Xu F, Li L, Peng C, Sun H, Qiu J, Sun J (2024) Epigenetic control of skeletal muscle atrophy. *Cell Mol Biol Lett* 29(1): 99.
<https://doi.org/10.1186/s11658-024-00618-1>
48. Liu JC, Dong SS, Shen H, Yang DY, Chen BB, Ma XY, Peng YR, Xiao HM, Deng HW (2022) Multi-omics research in sarcopenia: Current progress and future prospects. *Ageing Res Rev* 76: 101576.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101576>
49. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, Klotzle B, Bibikova M, Fan JB, Gao Y, Deconde R, Chen M, Rajapakse I, Friend S, Ideker T, Zhang K (2013) Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 49(2): 359–367.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
50. Horvath S (2015) DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 14(10): R115.
<https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
51. Moresi V, Marroncelli N, Coletti D, Adamo S (2015) Regulation of skeletal muscle development and homeostasis by gene imprinting, histone acetylation and microRNA. *Biochim Biophys Acta* 1849(3): 309–316.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2015.01.002>
52. Buonaiuto G, Desideri F, Taliani V, Ballarino M (2021) Muscle Regeneration and RNA: New Perspectives for Ancient Molecules. *Cells* Sep 10(10): 2512.
<https://doi.org/10.3390/cells10102512>
53. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, Cheng Q, Luo P, Zhang Y, Han X (2023) Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 8(1): 200.
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>
54. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME (2020) The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol* 42(5): 545–557.
<https://doi.org/10.1007/s00281-020-00806-z>
55. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE, Cui Y, Angelini L, Lee KA, McGowan SJ, Burrack AL, Wang D, Dong Q, Lu A, Sano T, O'Kelly RD, McGuckian CA, Kato JI, Bank MP, Wade EA, Pillai SPS, Klug J, Ladiges WC, Burd CE, Lewis SE, LaRusso NF, Vo NV, Wang Y, Kelley EE, Huard J, Stromnes IM, Robbins PD, Niedernhofer LJ (2021) An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature* 594: 100–105.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>
56. Ming GF, Wu K, Hu K, Chen Y, Xiao J (2016) NAMPT regulates senescence, proliferation, and migration of endothelial progenitor cells through the SIRT1 AS lncRNA/miR-22/SIRT1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 478: 1382–1388.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.133>
57. Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A (2021) The effects of lifestyle and diet on gut microbiota composition, inflammation and muscle performance in our aging society. *Nutrients* 13(6): 2045.
<https://doi.org/10.3390/nu13062045>

58. *Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, Meschi T* (2019) Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia. *Nutrients* 11(7): 1633.
<https://doi.org/10.3390/nu11071633>
59. *Liu C, Cheung WH, Li J, Chow SK, Yu J, Wong SH, Ip M, Sung JJY, Wong RMY* (2021) Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12(6): 1393–1407.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>
60. *Grahnmemo L, Nethander M, Coward E, Gabrielsen ME, Sree S, Billod JM, Sjögren K, Engstrand L, Dekkers KF, Fall T, Langhammer A, Hveem K, Ohlsson C* (2023) Identification of three bacterial species associated with increased appendicular lean mass: the HUNT study. *Nat Commun* 14(1): 2250.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37978-9>
61. *Granic A, Sayer AA, Jurk D, Lanza IR, Khosla S, Fielding RA, Nair KS, Schafer MJ, Passos JF, LeBrasseur NK* (2022) Characterization of cellular senescence in aging skeletal muscle. *Nat Aging* 2: 601–615.
<https://doi.org/10.1038/s43587-022-00250-8>
62. *Fielding RA, Atkinson EJ, Aversa Z, White TA, Heeren AA, Achenbach SJ, Mielke MM, Cummings SR, Pahor M, Leeuwenburgh C, LeBrasseur NK* (2022) Associations between biomarkers of cellular senescence and physical function in humans: Observations from the lifestyle interventions for elders (LIFE) study. *Geroscience* 44: 2757–2770.
<https://doi.org/10.1007/s11357-022-00685-2>
63. *Gerosa L, Malvandi AM, Malavolta M, Provinciali M, Lombardi G* (2023) Exploring cellular senescence in the musculoskeletal system: Any insights for biomarkers discovery? *Ageing Res Rev* 88: 101943.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101943>
64. *Da Silva PFL, Ogrodnik M, Kucheryavenko O, Glibert J, Miwa S, Cameron K, Ishaq A, Saretzki G, Nagaraja-Grellscheid S, Nelson G, von Zglinicki T* (2019) The bystander effect contributes to the accumulation of senescent cells in vivo. *Aging Cell* 18: e12848.
<https://doi.org/10.1111/acel.12848>
65. *Wan M, Gray-Gaillard EF, Elisseeff JH* (2021) Cellular senescence in musculoskeletal homeostasis, diseases, and regeneration. *Bone Res* 9(1): 41.
<https://doi.org/10.1038/s41413-021-00164-y>
66. *Mijares A, Allen PD, Lopez JR* (2021) Senescence is associated with elevated intracellular resting $[Ca^{2+}]$ in mice skeletal muscle fibers. An in vivo study. *Front Physiol* 11: 601189.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.601189>
67. *Kumari R, Jat P* (2021) Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Front Cell Dev Biol* 29(9): 645593.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>
68. *Hall BM, Balan V, Gleiberman AS* (2016) Aging of mice is associated with p16(Ink4a)- and beta-galactosidase-positive macrophage accumulation that can be induced in young mice by senescent cells. *Aging (Albany NY)* 8(7): 1294–1315.
<https://doi.org/10.18632/aging.100991>
69. *Alsharidah M, Lazarus NR, George TE, Agley CC, Velloso CP, Harridge SD* (2013) Primary human muscle precursor cells obtained from young and old donors produce similar proliferative, differentiation and senescent profiles in culture. *Aging Cell* 12: 333–344.
<https://doi.org/10.1111/acel.12051>
70. *Sugihara H, Teramoto N, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M* (2018) Oxidative stress-mediated senescence in mesenchymal progenitor cells causes the loss of their fibro/adipogenic potential and abrogates myoblast fusion. *Aging* 10: 747–763.
<https://doi.org/10.18632/aging.101425>
71. *Zhu S, Tian Z, Torigoe D, Zhao J, Xie P, Sugizaki T, Sato M, Horiguchi H, Terada K, Kadomatsu T, Miyata K, Oike Y* (2019) Aging- and obesity-related peri-muscular adipose tissue accelerates muscle atrophy. *PLoS One* 14(8): e0221366.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221366>
72. *Tezze C, Romanello V, Desbats MA, Fadini GP, Albiero M, Favaro G, Ciciliot S, Soriano ME, Morbidoni V, Cerqua C, Loefer S, Kern H, Franceschi C, Salvioli S, Conte M, Blaauw B, Zampieri S, Salviati L, Scorrano L, Sandri M* (2017) Age-Associated Loss of OPA1 in Muscle Impacts Muscle Mass, Metabolic Homeostasis, Systemic Inflammation, and Epithelial Senescence. *Cell Metab* 5(6): 1374–1389.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.021>

73. *Chen XK, Yi ZN, Wong GTC, Hasan KMM, Kwan JSK, Ma ACH, Chang RC* (2021) Is exercise a senolytic medicine? A Systematic Review. *Aging Cell* 20: e13294.
<https://doi.org/10.1111/accel.13294>
74. *Tieland M, Trouwborst I, Clark BC* (2018) Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9(1): 3–19.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>
75. *Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, Niedernhofer LJ, Robbins PD* (2023) Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *FEBS J* 290(5): 1362–1383.
<https://doi.org/10.1111/febs.16350>
76. *Cai Y, Zhou H, Zhu Y, Sun Q, Ji Y, Xue A, Wang Y, Chen W, Yu X, Wang L, Chen H, Li C, Luo T, Deng H* (2020) Elimination of senescent cells by beta-galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res* 30: 574–589.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0314-9>
77. *Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, Janakiraman K, Sharpless NE, Ding S, Feng W, Luo Y, Wang X, Aykin-Burns N, Krager K, Ponnappan U, Hauer-Jensen M, Meng A, Zhou D* (2016) Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 22: 78–83.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0314-9>
78. *Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, Stryeck S, Rijksen Y, van Willigenburg H, Feijtel DA, van der Pluijm I, Essers J, van Cappellen WA, van IJcken WF, Houtsmuller AB, Pothof J, de Bruin RWF, Madl T, Hoeijmakers JHJ, Campisi J, de Keizer PLJ* (2017) Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging. *Cell* 169(1): 132–147.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.02.031>
79. *Chung L, Maestas DR Jr, Lebid A, Mageau A, Rosson GD, Wu X, Wolf MT, Tam AJ, Vanderzee I, Wang X, Andorko JI, Zhang H, Narain R, Sadtler K, Fan H, Čiháková D, Le Saux CJ, Housseau F, Pardoll DM, Elisseeff JH* (2020) Interleukin 17 and senescent cells regulate the foreign body response to synthetic material implants in mice and humans. *Sci Transl Med* 2(539): eaax3799.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax3799>
80. *Khor SC, Wan Ngah WZ, Mohd Yusof YA, Abdul Karim N, Makpol S* (2017) Tocotrienol-rich fraction ameliorates antioxidant defense mechanisms and improves replicative senescence-associated oxidative stress in human myoblasts. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 3868305.
<https://doi.org/10.1155/2017/3868305>
81. *Lim JJ, Wan Zurinah WN, Mouly V, Norwahidah AK* (2019) Tocotrienol-rich fraction (TRF) treatment promotes proliferation capacity of stress-induced premature senescence myoblasts and modulates the renewal of satellite cells: microarray analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 9141343.
<https://doi.org/10.1155/2019/9141343>
82. *Yanai K, Kaneko S, Ishii H, Aomatsu A, Ito K, Hirai K, Ookawara S, Ishibashi K, Morishita Y* (2020) MicroRNAs in sarcopenia: a systematic review. *Front Med (Lausanne)* 7: 180.

Cellular Senescence in Skeletal Muscle:**Age, Sarcopenia, Therapy**

**N. G. Plekhova^{a,*}, P. A. Novikova^a, A. N. Voronova^a, D. V. Korolev^a,
and V. B. Shumatov^a**

^aPacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**e-mail: pl_nat@hotmail.com*

Progressive age-related decline in skeletal muscle mass, strength, and function results in muscle fiber loss and atrophy, with associated replacement by adipose and fibrous tissue, or sarcopenia. Muscles are subject to multiple forms of molecular and cellular damage, including impaired regenerative capacity, protein turnover, mitochondrial dysfunction, and cellular senescence, which manifests as cell cycle arrest. With age, these cells accumulate and acquire distinctive properties characterized by chromatin changes and the emergence of a specific secretory senescence-associated phenotype (SAS phenotype), which exerts local and/or systemic negative effects on organism tissues. The aim of this review is to present the cellular senescence landscape in the skeletal muscle based on the evidence for their role in age-related changes in muscle mass, strength, function, and clinical consequences of this phenomenon, denoting key directions for the development of new senescence-based therapies for sarcopenia. Methods: Inclusion criteria: randomized or non-randomized controlled trials investigating the role of cellular senescence in age-related changes and pathophysiology of skeletal muscles. Data were searched in the electronic scientific databases Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library by keywords and their combinations using the AMSTAR 2 program. The selection of publications (82 included out of 430) was randomly performed, after which their methodological quality was independently assessed by the authors. The crucial role of cellular senescence with the formation of the secretory phenotype associated with aging (SAS phenotype) in the age-related pathophysiology of skeletal muscles has been proven. These phenomena alter muscle tissue homeostasis and contribute to the occurrence and progression of sarcopenia. The impact on senescent cells and their secretory profiles can contribute to the development of complex strategies, including the use of senolytics and senomorphs to improve the quality of life of older adults. On the other hand, currently, there is a lack of data on the vulnerability to aging of terminally differentiated skeletal muscle fibers and resident mononuclear cells of the interstitial microenvironment. There are different opinions on the contribution of this event to the onset and progression of age-related skeletal muscle mass loss and dysfunction, as well as the initiation of sarcopenia. Scientific advances in the study of cellular senescence will allow us to identify new therapeutic approaches to optimize muscle health in old age.

Keywords: cellular aging, skeletal muscles, myocytes, age-related diseases, sarcopenia, therapy