

© Коллектив авторов, 2021
УДК 612. 744. 2
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16079>
ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ МИОСТАТИНА – ГЛАВНОГО РЕГУЛЯТОРА РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЫШЦ

В. Г. Кукес¹, А. А. Газданова¹, В. А. Фуралев², В. Ф. Маринин¹,
А. В. Перков¹, Н. И. Ленкова¹, С. А. Соловьева¹, О. В. Рязанцева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация
² Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

MODERN CONCEPTION OF MYOSTATIN BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE AS THE MAIN REGULATOR OF MUSCLE GROWTH AND DIFFERENTIATION

Kukes V. G.¹, Gazdanova A. A.¹, Furalyov V. A.², Marinin V. F.¹,
Perkov A. V.¹, Lenkova N. I.¹, Solovieva S. A.¹, Ryazantseva O. V.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation
² Federal research centre «Fundamentals of biotechnology» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Представлен обзор публикаций, посвященных изучению физиологической роли миостатина-белка, относящегося к классу миокинов, семейству трансформирующих факторов роста β (TGF- β), при различных патологических состояниях, таких как рак, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, СПИД и др. Показана ключевая роль миостатина как отрицательного регулятора роста мышечной ткани в развитии кахексии при данных патологических состояниях. Подробно приведена схема синтеза и активации миостатина. Освещены основные физиологические свойства и клиническая значимость. Детально проанализированы экзогенные и эндогенные факторы, оказывающие влияние на синтез и активность миостатина. Рассмотрены возможные пути влияния (медикаментозные и немедикаментозные) на метаболизм миостатина.

Ключевые слова: миостатин, кахексия, рак, хроническая сердечная недостаточность

The article presents a review of publications on the physiological role of myostatin, a protein belonging to the class of myokines, the family of transforming growth factors β (TGF- β), in various pathological conditions, such as cancer, chronic heart failure, chronic renal failure, COPD, AIDS, etc. The key role of myostatin as a negative regulator of muscle tissue growth in the development of cachexia in these pathological conditions is shown. The scheme of synthesis and activation of myostatin is given in detail. The basic physiological properties and clinical significance are highlighted. Exogenous and endogenous factors affecting the synthesis and activity of myostatin are analyzed in detail. Possible ways of exposure (medication and non-medication) on myostatin metabolism are considered.

Keywords: myostatin, cachexia, cancer, chronic heart failure

Для цитирования: Кукес В. Г., Газданова А. А., Фуралев В. А., Маринин В. Ф., Перков А. В., Ленкова Н. И., Соловьева С. А., Рязанцева О. В. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ МИОСТАТИНА – ГЛАВНОГО РЕГУЛЯТОРА РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЫШЦ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):327-332. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16079>

For citation: Kukes V. G., Gazdanova A. A., Furalyov V. A., Marinin V. F., Perkov A. V., Lenkova N. I., Solovieva S. A., Ryazantseva O. V. MODERN CONCEPTION OF MYOSTATIN BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE AS THE MAIN REGULATOR OF MUSCLE GROWTH AND DIFFERENTIATION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):327-332. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16079> (In Russ.)

АФК – активные формы кислорода
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ActRIIB – активиновые рецепторы типа 2Б
ALK4 – активин рецептор-подобная киназа 4 (activin Receptor-Like Kinase 4, протеинкиназа)

FSTL-1 – фоллистатин-подобный белок 1 (follistatin-like 1)
FSTL-3 – фоллистатин-подобный белок 3 (follistatin-like 3)
GDF-8 – фактор роста и дифференцировки 8
Smad2 и 3 – similar to Mothers Against Decapentaplegic 2 and 3, регуляторы транскрипции
Smad7 – similar to Mothers Against Decapentaplegic 7, ингибитор белков Smad 2/3
TLD – tollid-like, металлопротеиназа

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что миоциты секретируют вещества, названные миокинами (относятся к группе цитокинов, включают белки и протеогликаны), которые влияют на разнообразные биологические процессы как местно (аутокринно или паракринно), так и далеко за пределами участка секреции. К семейству миокинов относятся такие физиологически активные вещества, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-15, иризин, декорин, остеоонектин, FSTL-1 (фоллистатин-подобный белок 1), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и миостатин. Функции их многогранны и не до конца изучены [1]. Миостатин – миокин, фактор роста и дифференцировки 8 (Growth and Differentiation factor – 8, GDF-8) относится к семейству ростовых факторов – transforming growth factor β family (TGF- β), ген которого был идентифицирован А. McPherson с соавт. из Университета Джона Гопкинса (США) в 1997 году [2]. Данные ряда исследований свидетельствуют о значимой роли миостатина, белка, секретируемого миоцитами, в патогенезе многих заболеваний, сопровождающихся нарушением функции мышц: наследственных миодистрофий, среди которых можно выделить миодистрофию Дюшенна, Беккера, Эрба-Рота и др., а также старческой саркопении, раковой кахексии, кахексии при сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени [3, 4]. В этой связи представляется актуальным анализ и обобщение результатов работ, посвященных изучению биологической роли и клиническому значению миостатина. Исследования в данном направлении имеют важное значение не только в области диагностики, но и терапии ряда социально значимых заболеваний [5].

Структура и механизм активации миостатина

Человеческий миостатин состоит из двух идентичных субъединиц, каждая из которых содержит 109 аминокислотных остатков. Его полная молекулярная масса составляет 25 кДа. Миостатин более распространен в скелетных мышцах с преобладающим гликолитическим метаболизмом, чем в мышцах с преобладающим окислительным метаболизмом. В меньших концентрациях он обнаруживается в сердце и жировой ткани [6]. Как и другие белки этого семейства, он синтезируется на рибосомах шероховатой эндоплазматической сети в виде белка-предшественника. Процесс синтеза и активации миостатина является сложным. На первом этапе белок-предшественник димеризуется благодаря образованию дисульфидных связей, образуя препрокомплекс. На следующем этапе фуриновая протеаза отщепляет от препрокомплекса димер миостатина, однако миостатин остается связанным нековалентными связями с N-концевым пептидом (т. н. пропептидом), образуя биологически неактивный латентный комплекс. Последний расщепляется ещё одной протеазой – металлопротеиназой TLD (tolloid-like). Только после этого освобождается биологически активный миостатин [7, 8].

Механизм действия миостатина

Миостатин осуществляет действие на клетки через рецепторы ActRIIB (активиновые рецепторы типа 2B) [9]. Эти рецепторы располагаются на наружной мембране клеток. После связывания миостатина рецептор ActRIIB активируется, связывает другой мембранный белок – ALK4 (activin Receptor-Like Kinase 4, активин рецептор-подобная киназа 4, протеинкиназа) или 5 – и фосфорилирует его. Образуется активный рецепторный комплекс, который фосфорилирует цитозольные

белки Smad2 и Smad3 [10]. В фосфорилированном состоянии эти белки образуют комплекс, куда, помимо них, входит белок Smad4. Комплекс фосфорилированных белков Smad2 (или Smad3) и белка Smad4 переходит в ядро, где связывается с ДНК и активирует транскрипцию определенных генов. Нефосфорилированные белки Smad2 и Smad3 не могут переходить в ядро и активировать транскрипцию, так что в отсутствие миостатина гены-мишени не будут экспрессироваться. В этой системе имеются механизмы отрицательной регуляции. Белок Smad7 связывается с рецепторным комплексом и не дает связаться с ним белкам Smad2 и Smad3: они не подвергаются фосфорилированию, и миостатиновый сигнал блокируется [11, 12].

Основной мишенью действия миостатина являются миобласты. Миобласты – клетки скелетных мышц – представляют собой одноядерные клетки, способные, с одной стороны, делиться, а с другой стороны – дифференцироваться и сливаться в длинные многоядерные мышечные волокна, составляющие основу сократительных структур скелетных мышц. Миостатин ограничивает пролиферацию миобластов в культуре, но не влияет на процесс апоптоза [13]. Другим эффектом, наблюдаемым при воздействии миостатина на культуры миобластов, является торможение их дифференцировки в многоядерные миотубы. Для дифференцировки миобластов необходимо наличие активности целого ряда транскрипционных факторов, активность которых уменьшается при воздействии миостатина [14]. Есть исследования, в которых показано, что миостатин тормозит пролиферацию не всех клеток: он активирует деление фибробластов, что на фоне подавления пролиферации миобластов может способствовать развитию фиброза мышечных тканей при воздействии миостатина [15].

Роль миостатина в клинической медицине

Несмотря на то что изучению миостатина посвящено огромное число исследований, его роль остается не до конца изученной. Повышение содержания миостатина в плазме и/или в скелетной мышце наблюдается при целом ряде патологических состояний, среди которых – рак [16], ожирение [17], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [18], хроническая почечная недостаточность (ХПН) [19], хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ) [20], цирроз печени [21]. Есть данные, что экспрессия миостатина, а также фосфорилирование белков Smad2 и Smad3, возрастает при сепсисе [22]. Потеря мышечной массы, вплоть до саркопении и кахексии, наступающая на определенном этапе развития данных заболеваний и значительно усугубляющая течение и прогноз, ассоциируется именно с активацией синтеза миостатина. В литературе активно обсуждается предположение, что миостатин играет важную роль в развитии кахексии, наблюдаемой при этих патологических состояниях [23, 24].

Миостатин и сердечно-сосудистые заболевания

Достаточно большое количество исследований посвящено изучению активности миостатина у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так как кардиальная кахексия является независимым фактором риска смертности [25]. Имеются противоречивые данные о связи уровня миостатина в плазме с развитием ХСН: в некоторых работах показано повышение уровня миостатина у таких больных [26], в других, наоборот, наблюдалось снижение концентрации данного белка у пациентов с сердечной недостаточностью [27]. Результаты данных исследований,

возможно, не противоречат друг другу: эти различия могут быть связаны с разными стадиями заболевания или же с генетическими различиями популяций пациентов, изучаемых в разных работах. Как было отмечено, миостатин стимулирует деление фибробластов. Это свойство миостатина при действии в сердечной мышце может усугубить проявления кардиофиброза и дисфункции миокарда. Экспрессия миостатина увеличивается в кардиомиоцитах, окружающих зону некроза при остром инфаркте миокарда [28]. Негативная патогенетическая роль миостатина не исключается у больных с алкогольной кардиомиопатией [29] и считается одной из причин развития кардиотоксичности у онкобольных на фоне химиотерапии [30].

Миостатин и хроническая обструктивная болезнь легких

Одним из вторичных осложнений ХОБЛ и некоторых хронических заболеваний легких является легочная кахексия, которая проявляется потерей общей массы тела, дисфункцией периферических мышц, дисфункцией дыхательных мышц. Другим явлением, которое возникает у пациентов, страдающих ХОБЛ, является окислительный стресс, сопровождающийся увеличением продукции активных форм кислорода [31]. Проявления, связанные с прогрессированием ХОБЛ, включая повышенную протеасомную активность и повышенный окислительный стресс, указывают на возможную роль миостатина при ХОБЛ.

Миостатин и хроническая болезнь почек

В большинстве исследований сообщается о повышении концентрации миостатина у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе, что позволило авторам предположить, что активация экспрессии миостатина уремическими токсинами является важной причиной развития белково-энергетической недостаточности и кахексии у данной категории больных [32]. Миостатин подавляет пролиферацию и дифференцировку сателлитных мышечных клеток и индуцирует протеолиз мышечных клеток, активируя убиквитин-протеасомную систему. Увеличению продукции миостатина способствуют некоторые факторы: низкая физическая активность, хроническое или острое воспаление и окислительный стресс, уремические токсины, ангиотензин II, метаболический ацидоз и глюкокортикоиды [33].

Миостатин и злокачественные новообразования

Кахексия, развивающаяся у больных злокачественными новообразованиями, в разной степени выражена при различных типах злокачественных новообразований и у разных людей и ассоциируется с плохим прогнозом. Опухоли являются источником медиаторов, оказывающих просаркопеническое действие. Эти медиаторы действуют посредством множества механизмов, которые, как известно, являются неотъемлемой частью патогенеза мышечного истощения, включая системное воспаление, системные и местные метаболические нарушения и протеолиз скелетных мышц [34]. Подавление дифференцировки миобластов, вызванное миостатином, является одним из механизмов развития раковой кахексии. Его экспрессия в мышцах повышается у животных с кахексией, вызванной опухолью. Согласно данным других авторов, имеет место снижение циркулирующего миостатина. Известно также, что в регуляции мышечной массы играет роль активин А, другой представитель семейства белков TGF- β . Согласно данным других авторов, имеет место снижение циркулирующего миостатина при раковой кахексии и повышение активина А [35]. По-видимому, в развитии раковой кахексии имеет значение как дис-

баланс указанных белков, так и индивидуальные особенности организма, конкретная форма заболевания, проводимая терапия и другие факторы.

Миостатин, ожирение и инсулинорезистентность

Совокупность факторов, таких как старение, малоподвижный образ жизни, нездоровое питание, инсулинорезистентность, воспаление и окислительный стресс, приводит к увеличению жировой массы и количественному и качественному снижению мышечной массы, сопровождающимся неспецифическими симптомами: такими как усталость, слабость и немощь, т. е. развитию саркопенического ожирения. Саркопеническое ожирение – хроническое заболевание, сегодня представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с растущей распространенностью во всем мире, что связано с прогрессирующим старением населения, растущей распространенностью ожирения и изменениями в образе жизни за последние несколько десятилетий. Патогенез саркопенического ожирения многофакторен. Миокины, включая миостатин и иризин, а также адипокины играют важную роль в патогенезе саркопенического ожирения. Мышечная и жировая ткань развиваются из одних и тех же мезенхимальных стволовых клеток, и исследователи обнаружили, что миостатин экспрессируется в жировых тканях и играет ключевую роль в адипогенезе [36]. Активация экспрессии миостатина насыщенными жирными кислотами, опосредованная синтезом активных форм кислорода (в частности, супероксид-иона), может быть причиной развития мышечной дисфункции у больных с избыточным весом [37]. Кроме того, миостатин может участвовать в развитии инсулинорезистентности у лиц с повышенной массой тела посредством деградации белка – субстрата 1 рецептора инсулина (IRS-1) [38].

Миостатин и старческая саркопения

Старческая саркопения, развивающаяся при старении организма, сопровождается потерей мышечной массы и снижением мышечной силы и обусловлена, по-видимому, физиологическими изменениями, наступающими с возрастом, в частности снижением синтеза некоторых гормонов: ИФР-1, тестостерона, гормона роста, инсулина и др. [39]. Немаловажное значение имеет системное воспаление и любое другое хроническое воспаление, провоцирующее синтез воспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и др. [40]. Большинство исследователей, изучавших уровень миостатина у пожилых людей и при старческой саркопении, отмечают повышение концентрации миостатина [41, 42].

Возможности экзо- и эндогенной регуляции синтеза и активности миостатина

С учетом вышеизложенного, очевидно, что миостатин является основным отрицательным регулятором массы скелетных мышц и инициирует множественные метаболические процессы. Это диктует необходимость поиска антагонистов миостатина. Метаболизм и функции миостатина подвержены различным эндогенным и экзогенным влияниям. Зрелый миостатин может связываться со специальными белками, блокирующими его активность. Одним из таких белков является фоллистатин, который синтезируется многими различными тканями, и, попадая в кровоток, блокирует активность миостатина [43]. У рекомбинантных мышцей с повышенным уровнем экспрессии фоллистаина отмечалось значительное увеличение мышечной массы. Введение ингибиторов миостатина (пропептида миостатина или фоллистаина) значительно замедляет потерю мышечной массы при повышенном

уровне миостатина. Есть исследования, в которых показано, что генная терапия фоллистатином повышала способность к передвижению у больных с мышечной дистрофией Беккера [44] и Дюшенна [45]. В экспериментальной модели глазо-глоточной мышечной дистрофии проводилось внутривенное введение моноклональных антител мышам для иммунологического блокирования миостатина. Результаты показали прибавку массы тела, увеличение как массы мышц, так и их силы, а также увеличение диаметра миофибрилл и снижение маркеров фиброза мышечных клеток [46].

Есть исследования, в которых показано, что курение нарушает процесс синтеза мышечного белка и, вероятно, повышает риск развития саркопении [47]. Физические упражнения, самостоятельно или в составе комплексной терапии, приводят к снижению плазменной концентрации миостатина и повышению мышечной массы [48, 49]. Постоянная гипоксия и окислительный стресс, сопровождающиеся накоплением активных форм кислорода [50], способствуют индукции синтеза миостатина. Экспрессия мРНК миостатина увеличивается при воздействии на культуру миоцитов некоторых токсикантов, в частности индоксилсульфата [51]. У больных с декомпенсированным циррозом печени повышение концентрации

миостатина, как было указано ранее, может быть обусловлено гипераммониемией. Повышение уровня ангиотензина II может стимулировать повышение концентрации миостатина [52], следовательно, фармакологические средства, направленные на ингибирование эффектов ангиотензина II, наоборот, могут способствовать снижению концентрации миостатина.

Заключение. Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о большом исследовательском интересе к миостатину, как основному регулятору роста и дифференцировки мышечных клеток. Миостатин, рассматриваемый как причина саркопении и кахексии при целом ряде тяжелых заболеваний, может служить терапевтической мишенью при данных патологических состояниях. Воздействие на экспрессию миостатина на разных уровнях (эпигенетическом, транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном) представляется весьма перспективным направлением для разработки лекарственных препаратов нового поколения, способных повлиять на течение и прогноз многих социально значимых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Das D. K., Graham Z. A., Cardozo C. P. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2020;228(2):e13367. <https://doi.org/10.1111/apha.13367>
- Костюнина Д. С., Иванова А. Д., Смирнова О. В. Миостатин: двадцать лет спустя. Физиология человека. 2018;44(1):88-101. [Kostyunina D. S., Ivanova A. D., Smirnova O. V. Myostatin: Twenty Years Later. *Fiziologiya cheloveka. Human Physiology*. 2018;44(1):88-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0131164618010125>
- Baczek J., Silkiewicz M., Wojszel Z. B. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients*. 2020;11(12(8)):2401. <https://doi.org/10.3390/nu12082401>
- Kim J. H., Kang S. H., Lee M., Youn G. S., Kim T. S. Serum Myostatin Predicts the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):33-47. <https://doi.org/10.3390/cancers12113347>
- Laurent M. R., Dupont J., Dejaeger M., Gielen E. Myostatin: A Powerful Biomarker for Sarcopenia and Frailty? *Gerontology*. 2019;65(4):383-384. <https://doi.org/10.1159/000495839>
- Pirruccello-Straub M., Jackson J., Wawersik S., Webster M. T., Salta L. [et al.]. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting. *Sci. Rep.* 2018;(8):2292. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20524-20529>
- Grade C. V., Mantovani C. S., Alvares L. E. Myostatin gene promoter: structure, conservation and importance as a target for muscle modulation. *J. Animal. Sci. Biotechnol.* 2019;(10):32. <https://doi.org/10.1186/s40104-019-0338-5>
- Favia M., Fitak R., Guerra L., Pierri C. L., Faye B. [et al.]. Beyond the Big Five: Investigating Myostatin Structure, Polymorphism and Expression in Camelus dromedarius. *Front. Genet.* 2019;(10):502. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00502>
- Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Anim. Genet.* 2018;49:505-519. <https://doi.org/10.1111/age.12696>
- Lee S.-J., Lehar A., Meir J. U., Koch C., Morgan A. [et al.]. Targeting myostatin/activin A protects against skeletal muscle and bone loss during spaceflight. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2020;117(38):23942-23951. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014716117>
- Cotton T. R., Fischer G., Wang X., McCoy J. C., Czepnik M. [et al.]. Structure of the human myostatin precursor and determinants of growth factor latency. *EMBO J.* 2018;(37):367-383. <https://doi.org/10.15252/embj.201797883>
- Yoon J. D., Hwang S. U., Kim E., Jin M., Kim S., Hyun S. H. GDF8 activates p38 MAPK signaling during porcine oocyte maturation in vitro. *Theriogenology*. 2017;(101):123-134. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.06.003>
- Aravena J., Abrigo J., Gonzalez F., Aguirre F., Gonzalez A. [et al.]. Angiotensin (1-7) Decreases Myostatin-Induced NF- κ B Signaling and Skeletal Muscle Atrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;10(21):1167. <https://doi.org/10.3390/ijms21031167>
- Rausch V., Sala V., Penna F., Porporato P. E., Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia. *Oncogenesis*. 2021;10(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00288-6>
- Dong J., Dong Y., Chen Z., Mitch W. E., Zhang L. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(1):119-128. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.029>
- Armstrong V. S., Fitzgerald L. W., Bathe O. F. Cancer-Associated Muscle Wasting – Candidate Mechanisms and Molecular Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9268. <https://doi.org/10.3390/ijms21239268>
- Consitt L. A., Clark B. C. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. *J. Frailty Aging*. 2018;7(1):21-27. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.33>
- Lena A., Anker M. S., Springer J. Muscle Wasting and Sarcopenia in Heart Failure – The Current State of Science. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;8(21(18)):6549. <https://doi.org/10.3390/ijms21186549>
- Dong J., Dong Y., Chen Z., Mitch W. E., Zhang L. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(1):119-128. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.029>
- Kerschan-Schindl K., Ebenbichler G., Gruther W., Foger-Samwald U., Kudlacek S. [et al.]. Myostatin and other musculoskeletal markers in lung transplant recipients. *Clin. Exp. Med.* 2019;(19):77-85. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0532-3>
- Nishikawa H., Enomoto H., Ishii A., Iwata Y., Miyamoto Y. [et al.]. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):915-925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>
- Morel J., Palao J. C., Castells J., Desgeorges M., Busso T. [et al.]. Regulation of Akt-mTOR, ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in locomotor and respiratory muscles during experimental sepsis in mice. *Sci. Rep.* 2017;7(1):10866. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11440-5>

23. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):864-869. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12262>
24. Sakuma K., Aoi W., Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances. *Pflugers Arch*. 2017;469(5-6):573-591. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1933-3>
25. Collamati A., Marzetti E., Calvani R., Tosato M., D'Angelo E. [et al.]. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J. Geriatr. Cardiol*. 2016;13(7):615-624. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004>
26. Rashidlamir A., Attarzadeh Hosseini R. S., Hejazi K., Motevalli Anberani S. M. The effect of eight weeks resistance and aerobic training on myostatin and follistatin expression in cardiac muscle of rats. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2016;8(4):164-169. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2016.33>
27. Furihata T., Kinugawa S., Fukushima A., Takada S., Homma T. [et al.]. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2016;220:483-487. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.231>
28. Lim S., McMahon C. D., Matthews K. G., Devlin G. P., Elston M. S., Conaglen J. V. Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Heart Lung. Circ*. 2018;27(6):693-701. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.138>
29. Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):164-172. [Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Goncharov A. S. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal. – Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):164-172. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-164-172>
30. Обрезан А. Г., Щербакова Н. В. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):142-154. [Obrezan A. G., Shcherbakova N.V. Pathogenetic mechanisms of development of myocardial pathology in patients with malignant tumors: the current state of the problem. *Kardiologia. – Kardiologia*. 2020;60(2):142-154. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n985>
31. Ju C. R., Zhang J. H., Chen M., Chen R. C. Plasma myostatin levels are related to the extent of right ventricular dysfunction in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):246-252. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1203999>
32. Кузярова А. С., Гасанов М. З., Батюшин М. М., Голубева О. В. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы β в прогрессировании белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(2):126-132. [Kuzyarova A. S., Gasanov M. Z., Batyushin M. M., Golubeva O. V. Molecular bases of muscular definition: the role of myostatin and protein kinase β in progression of protein-energy waste in patients on hemodialysis. *Arhiv vnutrennej mediciny. – The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):126-132. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132>
33. Watanabe H., Enoki Y., Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol. Pharm. Bull*. 2019;42(9):1437-1445. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00513>
34. Armstrong V. S., Fitzgerald L. W., Bathe O. F. Cancer-Associated Muscle Wasting-Candidate Mechanisms and Molecular Pathways. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(23):9268. <https://doi.org/10.3390/ijms21239268>
35. Loumaye A., De Barsey M., Nachit M., Lause P., Frateur L. [et al.]. Role of Activin A and Myostatin in Human Cancer Cachexia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015;100:2030-2038. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4318>
36. Bing D., Feng Z., Jianghui W., Ye S., Wang L. [et al.]. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr. Metab*. 2017;14(29):42. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0179-1>
37. Lee H., Lim J. Y., Choi S. J. Oleate Prevents Palmitate-Induced Atrophy via Modulation of Mitochondrial ROS Production in Skeletal Myotubes. *Oxidat. Med. Cell. Long*. 2017;(2017):11. <https://doi.org/10.1155/2017/2739721>
38. Bian A., Ma Y., Zhou X., Guo Y., Wang W. [et al.]. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2020;7:21(1):214. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03236-y>
39. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O. [et al.]. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
40. Rong Y. D., Bian A. L., Hu H. Y., Ma Y., Zhou X. Z. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatr*. 2018;18:308. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-1007-9>
41. Fife E., Kostka J., Kroc L., Guligowska A., Piglowska M. [et al.]. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatr*. 2018;(18):200. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0888-y>
42. Bowen T. S., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;(6):197-207. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12043>
43. Zheng H., Qiao C., Tang R., Li J., Bulaklak K. [et al.]. Follistatin N terminus differentially regulates muscle size and fat in vivo. *Exp. Mol. Med*. 2017;49:e377. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.135>
44. Al-Zaidya S. A., Sahenka Z., Rodino-Klapaca L. R., Kaspara B., Mendella J. R. Follistatin Gene Therapy Improves Ambulation in Becker Muscular Dystrophy. *J. Neuromuscular Dis*. 2015;2(3):185-192. <https://doi.org/10.3233/JND-150083>
45. St. Andre M., Johnson M., Bansal P.N., Wellen J., Robertson A. [et al.]. A mouse anti-myostatin antibody increases muscle mass and improves muscle strength and contractility in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy and its humanized equivalent, domagrozumab (PF-06252616), increases muscle volume in cynomolgus monkeys. *Skeletal Muscle*. 2017;(7):25. <https://doi.org/10.1186/s13395-017-0141-y>
46. Harish P., Malerba A., Lu-Nguyen N., Forrest L., Cappellari O. [et al.]. Inhibition of myostatin improves muscle atrophy in oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). *J. Cachexia, Sarcopenia Muscle*. 2019;10:1016-1026. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12438>
47. Zhang D., Cao L., Wang Z., Feng H., Cai X. [et al.]. Salidroside mitigates skeletal muscle atrophy in rats with cigarette smoke-induced COPD by up-regulating myogenin and down-regulating myostatin expression. *Biosci. Rep*. 2019;39(11):BSR20190440. <https://doi.org/10.1042/BSR20190440>
48. Mafi F., Biglari S., Afousi A. G., Gaeini A. A. Improvement in Skeletal Muscle Strength and Plasma Levels of Follistatin and Myostatin Induced by an 8-Week Resistance Training and Epicatechin Supplementation in Sarcopenic Older Adults. *J. Aging Phys. Act*. 2019;27(3):384-391. <https://doi.org/10.1123/japa.2017-0389>
49. Rashidlamir A., Attarzadeh Hosseini S. R., Hejazi K., Motevalli Anberani S. M. The effect of eight weeks resistance and aerobic training on myostatin and follistatin expression in cardiac muscle of rats. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2016;8(4):164-169. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2016.33>
50. Ábrigo J., Elorza A. A., Riedel C. A., Vilos C., Simon F. [et al.]. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018;28:2018:2063179. <https://doi.org/10.1155/2018/2063179>
51. Enoki Y., Watanabe H., Arake R., Sugimoto R., Imafuku T. [et al.]. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1. *Sci. Rep*. 2016;(6):32084. <https://doi.org/10.1038/srep32084>
52. Bataille S., Chauveau P., Fouque D., Aparicio M., Koppe L. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease. *Nephrol. Dialys. Transplantat*. 2020;(9):gfaa129. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa129>

Сведения об авторах:

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, почетный заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89037552318; e-mail: elmed@yandex.ru

Газданова Альбина Амырхановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89168259313; e-mail: al.gazdanova@gmail.com

Фуралев Владимир Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89154696295; e-mail: furalyov@yandex.ru

Маринин Валерий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89161791689; e-mail: marininv@mail.ru

Перков Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89067110732; e-mail: sasha1971per@yandex.ru

Ленкова Надежда Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: 89167897664; e-mail: shunjamur@gmail.com

Соловьева Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры;
тел.: 84956091991; e-mail: s.solovieva@outlook.com

Рязанцева Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89167897664; e-mail: ol.ryz@yandex.ru