

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

# Нарушения костно-мышечного статуса и ишемическая болезнь сердца — перспективные молекулярные маркёры: обзор литературы

В.Н. Каретникова<sup>1,2</sup>, А.Г. Неешпапа<sup>1</sup>, Е.И. Карпова<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время появляется всё больше данных о том, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, присутствует более высокая вероятность развития такой патологии, как саркопения, остеопения, остеосаркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение, что, в свою очередь, связано с повышенным риском смертности. Изменения в опорно-двигательном аппарате и жировой ткани оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и, кроме того, являются важной клинической проблемой. Предполагается, что между вышеописанными нарушениями и ишемической болезнью сердца существует патогенетическая связь с возможностью взаимного отягощения. В связи с этим поиск актуальных и точных маркёров, отражающих тяжесть и характеризующих прогноз комплекса патологических состояний, необходим на фоне увеличения доли коморбидных пациентов в общей популяции. В статье рассмотрены основные понятия возрастных нарушений состава тела и молекулярные маркёры с акцентом на новые и потенциально перспективные, которые могли бы помочь в выявлении, оценке степени тяжести и прогнозировании атеросклероза, включая ишемическую болезнь сердца, и различных нарушений костно-мышечной гомеостаза, отражающих общность их патогенеза.

**Ключевые слова:** саркопения; остеопения; остеосаркопения; остеосаркопеническое ожирение; саркопеническое ожирение; ишемическая болезнь сердца; современные маркёры диагностики.

## Как цитировать:

Каретникова В.Н., Неешпапа А.Г., Карпова Е.И., Барбараш О.Л. Нарушения костно-мышечного статуса и ишемическая болезнь сердца — перспективные молекулярные маркёры: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т 15, № 1. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

# Musculoskeletal disorders and coronary artery disease — promising molecular markers: literature review

Viktoriya N. Karetnikova<sup>1,2</sup>, Anastasiya G. Neeshpapa<sup>1</sup>, Evgenia I. Karpova<sup>1</sup>, Olga L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## ABSTRACT

Currently, there is increasing evidence that people with cardiovascular diseases, including coronary heart disease, have a higher likelihood of developing pathologies such as sarcopenia, osteopenia, osteosarcopenia, sarcopenic and osteosarcopenic obesity, which, in turn, is associated with an increased risk of mortality. Changes in the musculoskeletal system and adipose tissue have a significant impact on the quality of life of patients and, in addition, are an important clinical problem. It is assumed that between the above-described disorders and coronary heart disease, there is a pathogenetic connection with the possibility of mutual aggravation. In this regard, the search for relevant and accurate markers that reflect the severity and characterize the prognosis of a complex of pathological conditions is necessary against the background of an increase in the proportion of comorbid patients in the general population. The article reviews the basic concepts of age-related disorders of body composition and molecular markers, with an emphasis on new and potentially promising ones. This can help in identifying, assessing the severity and prognosis of atherosclerosis, including coronary heart disease, and various disorders of musculoskeletal homeostasis, which reflects the commonality of their pathogenesis.

**Keywords:** sarcopenia; osteopenia; osteosarcopenia; osteosarcopenic obesity; sarcopenic obesity; coronary heart disease; modern diagnostic markers.

## To cite this article:

Karetnikova VN, Neeshpapa AG, Karpova EI, Barbarash OL. Musculoskeletal disorders and coronary artery disease — promising molecular markers: literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(1):XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

Received: 19.12.2023

Accepted: 26.02.2024

Published online: 29.02.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также костно-мышечных нарушений, является возраст. При этом состояние здоровья людей может значительно отличаться, несмотря на одно и то же число прожитых лет [1]. В течение жизни, как правило, происходит снижение степени физической активности человека, что ассоциируется с некоторыми хроническими заболеваниями, постепенным снижением костной и мышечной массы и увеличением доли жировой ткани в составе тела [2]. Изменения в опорно-двигательном аппарате оказывают серьёзное влияние на качество жизни и представляют собой важную клиническую проблему, поскольку вызывают метаболические изменения, включающие снижение выработки анаболических гормонов, нарушение резистентности к инсулину, потенцируют развитие воспаления и разнообразные клинические проявления, взаимосвязанные с этими состояниями [3]. По сравнению с общей популяцией, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), имеют более высокую распространённость саркопении [4], остеопении, ожирения и их сочетаний, что связано с повышенным риском смертности [5].

Существует необходимость комплексного подхода к изучению изменений состава тела, приводящих к различным вариантам нарушений баланса костно-мышечной и жировой ткани [саркопении, остеопении, остеосаркопении (ОС), саркопеническое (СО) и остеосаркопеническое ожирение (ОСО)], а также к ИБС. Многие диагностические молекулярные маркеры характеризуются спорной чувствительностью и специфичностью. Учитывая многофакториальность вышеназванных патологий и наличие общих звеньев патогенеза, в настоящей статье рассмотрены потенциально универсальные диагностические и прогностические маркеры.

**Цель работы** — рассмотреть роль современных маркеров нарушения костно-мышечного гомеостаза (саркопении, остеопении, саркопенического и остеосаркопенического ожирения), оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён поиск в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Google Scholar, eLibrary по следующим ключевым словам: «sarcopenia», «osteopenia», «osteosarcopenia», «osteosarcopenic obesity», «sarcopenic obesity», «coronary heart disease», «modern diagnostic markers», «саркопения», «osteopenia», «osteосаркопения», «osteосаркопеническое ожирение», «ишемическая болезнь сердца». Поиск осуществлён за период с января 2010 по ноябрь 2023 гг. (глубина поиска составила 13 лет). Выполнен анализ 220 источников литературы (обзоры литературы, метаанализы, статьи, согласительные

документы), из которых 80 были включены в настоящий обзор, 140 — исключены вследствие малой выборки пациентов, включённых в исследование, или неполного соответствия материала тематике статьи.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Взаимосвязь нарушений костно-мышечного и жирового статуса и ишемической болезни сердца

#### *Саркопения*

Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, падения, переломы, низкое качество жизни и смерть. Определение термина дано в 2010 году рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People, EWGSOP). К 2018 году было принято решение о необходимости обновления определения саркопении (EWGSOP2) с расстановкой акцента на снижении мышечной силы, а не массы (EWGSOP) в качестве доминирующего критерия при постановке диагноза: «Саркопения» [6]. В связи с увеличением продолжительности жизни населения саркопения становится серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире. По сравнению с популяцией в целом, распространённость саркопении ещё выше у категории пожилых пациентов с ССЗ. Нарушения функций, выполняемых скелетными мышцами, неизбежно приводят к снижению качества жизни в виде ограничений переносимости физических нагрузок в повседневной жизнедеятельности, а также ассоциированы с повышенным риском смертности у пациентов с кардиологической патологией [7].

Предполагается, что в патогенез саркопении вовлечено множество факторов, которые являются общими и для атерогенеза. Этому есть ряд возможных объяснений: в дополнение к возрастному снижению физической активности, предрасполагающему к развитию обеих патологий, молекулярные механизмы (до конца не установленные к настоящему времени), составляющие основу этих патологических состояний, имеют общие пути, связанные с собственно старением, резистентностью к инсулину, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, хроническим воспалением, неполноценным питанием, нарушениями в выработке половых гормонов, снижением кровоснабжения мышц. Основой для прогрессирования саркопении при атеросклерозе служат механизмы, включающие атрофию и изменения структуры волокон скелетных мышц, вызванные снижением перфузии, усугубляющиеся в том числе из-за снижения двигательной активности на фоне кардиологической патологии [7, 8]. Также существует гипотеза о том, что саркопения ведёт к

прогрессированию атеросклероза за счёт снижения содержания миокинов, которые представляют собой цитокины, высвобождаемые из мышечных волокон при сокращении мышц, и способствуют нормальной функции эндотелия, а также обладают противовоспалительными эффектами и улучшают метаболизм глюкозы и липидов [7, 8]. Следствием снижения степени силы и массы скелетных мышц является убыль концентрации миокинов, что в итоге может способствовать прогрессированию атеросклероза. Резюмируя вышеописанные данные, можно сделать вывод о том, что между саркопенией и атеросклерозом существует патогенетический паттерн [7]. Саркопения связана с возникновением ИБС у пожилых людей и дальнейшим неблагоприятным прогнозом, являясь, по данным ряда исследований, независимым предиктором сердечно-сосудистого риска, имеющим связь с возрастом. Также отмечено неблагоприятное прогностическое влияние саркопении у пожилых пациентов при чрескожном коронарном вмешательстве [8]. Кроме того, пожилые люди с ИБС и саркопенией характеризуются сокращением продолжительности жизни и большим числом повторных внеплановых визитов к врачам [4].

### **Остеопения**

Остеопения — это снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), является переходной стадией от нормы к остеопорозу. Раннее выявление пациентов с остеопенией имеет большое значение для профилактики и лечения остеопороза [9]. Доказано, что у лиц с низкой МПКТ заболеваемость и смертность от ИБС выше независимо от возраста или наличия традиционных факторов риска развития ССЗ [10]. Нарушение МПКТ и ССЗ, как и вышеописанная саркопения, имеют общие факторы риска, основными из которых являются возраст и малоподвижный образ жизни. Обнаружено, что распространённые ССЗ и субклинический атеросклероз связаны с низкой МПКТ и повышенным риском возникновения переломов. Аналогичным образом низкая МПКТ ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском. Эту взаимосвязь часто рассматривают как результат старения, однако существуют данные, свидетельствующие о прямой связи этих патологий, которая не зависит от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и возраста, а экспериментальные исследования указывают на общие патогенетические звенья с участием факторов, влияющих на метаболизм костной ткани [11].

### **Остеосаркопения**

Сарко- и остеопения — заболевания, которые объединены общим механизмом развития, а также факторами риска. Существует так называемая концепция костно-мышечной единицы, которая базируется на том, что мио- и остеогенез — 2 процесса, ассоциированные между собой таким образом, что изменения в одном из них приводят к патологическим изменениям в другом.

В связи с этим в 2009 году Б. Бюрингом и Н. Бинкли был предложен новый термин, называемый «остеосаркопения» [12]. Остеосаркопения (ОС) — состояние, снижающее качество жизни, сопряжённое со значительными затратами для здравоохранения во всём мире. Уменьшение костной и мышечной массы имеет общие пути в патогенезе, основными из них являются:

- 1) механические воздействия (физическая активность имеет существенное значение для здоровья костей и мышц, а её отсутствие, напротив, приводит к атрофии обеих тканей);
- 2) биохимические факторы (гормоны, включая половые, витамин D и другие биологически активные вещества, секретируемые мышцами и костями);
- 3) генетическая предрасположенность;
- 4) несбалансированная диета (с низким содержанием витамина D и белка).

Сарко- и остеопения вне зависимости друг от друга связаны с хрупкостью, переломами, падениями и смертностью, а в совокупности (в виде ОС) — ассоциированы с ещё более высоким риском падений, переломов (в 3,5 раза) и приводят к худшему прогнозу. Заслуживает внимания тот факт, что в течение многих лет остеопения/остеопороз считались женскими гендерными заболеваниями, но мужской остеопороз тоже существует, однако он зачастую недооценён: реже диагностируется и реже подвергается необходимой терапии [13].

В целом большинство сердечно-сосудистых событий — это результат последствий атеросклероза, в котором важную роль играет эндотелиальная дисфункция. Кальцификация сосудов, ранее считавшаяся пассивным следствием атеросклероза, в настоящее время признана важным и независимым фактором риска ССЗ. В течение многих лет считалось, что остеопороз и ССЗ являются независимыми хроническими заболеваниями, распространённость которых увеличивается с возрастом. В настоящее время существуют данные о том, что люди с остеопорозом имеют повышенный риск развития тяжёлого атеросклероза, кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений [15]. Кроме того, в нескольких исследованиях (как *in vitro*, так и на животных моделях) было подчёркнуто, что процесс кальцификации сердечных клапанов, по видимому, аналогичен процессу кальцификации костной ткани [14]. Помимо взаимосвязи остеопении с ССЗ, появляются всё новые доказательства того, что люди с саркопенией имеют повышенный риск развития ССЗ [15]. Различают первичную и вторичную саркопению. Саркопения, являющаяся следствием длительных периодов иммобилизации, хронических неинфекционных заболеваний, дефицитов на фоне неполноценной диеты, является вторичной. К примеру вторичной саркопении можно отнести СО [16].

### **Саркопеническое ожирение**

Саркопеническое ожирение (СО) — это клиническое и функциональное состояние, при котором отмечаются

сочетание избытка жировой ткани в организме (более 25% — у мужчин и более 35% — у женщин) и саркопении [16]. Саркопения может способствовать атерогенезу из-за относительного увеличения жировой массы в ответ на потерю мышечной и замену миоцитов адипоцитами. Следовательно, СО оказывает ещё более негативное влияние на метаболические заболевания, ССЗ и смертность по сравнению с изолированным ожирением или саркопенией. Исследований, изучающих СО в качестве маркера риска развития ИБС, по-прежнему мало [17], и далеко не все результаты этих исследований однозначны: часть из них демонстрирует существенную роль СО во влиянии на неблагоприятный прогноз у пациентов с ИБС [18, 19], тогда как другая часть подобной связи не отмечает [20].

### **Остеосаркопеническое ожирение**

Наиболее неблагоприятной комбинацией патологических изменений костной, мышечной и жировой ткани является остеосаркопеническое ожирение (ОСО): одновременное снижение МПКТ, мышечной силы и массы и увеличение объёма жировой ткани. Хотя термин «ожирение» может включать высокий индекс массы тела в контексте как СО, так и ОСО, применительно к этому состоянию в он большей степени относится и к изолированному локальному увеличению количества жировой ткани в костях и мышцах, а также к гипертрофии адипоцитов в белой жировой ткани [17, 21]. Таким образом, в ОСО вносит свой вклад не только классическая концепция высокого индекса массы тела, но и эктопическое и условно называемое «скрытое» ожирение, что не всегда было очевидным. Ожирение (общее) и локальная инфильтрация жира в костной и мышечной ткани ассоциированы с негативными последствиями в виде уменьшения мышечной массы и МПКТ вследствие повышения концентрации провоспалительных цитокинов и других эндокринных медиаторов, разрушающих кости и мышцы. Остеопения/остеопороз, саркопения и избыточная масса тела/ожирение ранее считались отдельными клиническими состояниями и редко изучались вместе, но современные достижения в исследованиях состава тела указывают на достаточные доказательства для установления патофизиологической основы синдрома ОСО вследствие перекрёстного взаимодействия костей, мышц и жира [17, 21].

В связи с мировой тенденцией старения населения и, соответственно, неизбежного роста заболеваемости ССЗ, также ожидаемо увеличение числа нарушений костно-мышечной и жировой ткани в различных вариантах сочетаний. Актуальным является поиск новых молекулярных маркеров, связанных с этими патологиями. Метаболические и сердечно-сосудистые риски тесно связаны со старением, старение — с атеросклеротическими заболеваниями и патологией «структурно-мышечной единицы»; современным трендам в медицине соответствует усиление интереса к изучению ассоциированных факторов и взаимосвязанных заболеваний [21].

## **Перспективные маркёры заболеваний, связанные с изменениями состава тела и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца**

### **Маркёр ST2**

Маркёр ST2 — член семейства белков интерлейкина (IL)-1, в настоящее время установлена его роль в качестве суррогатного маркера воспаления. А. Cardoso и соавт. предположили, что эта молекула ассоциирована с возрастными заболеваниями и является потенциальным кандидатом в качестве биомаркера хрупкости [22]. Также известно, что растворимый ST2 служит патофизиологическим медиатором гипертрофии и фиброза миокарда. Растворимая форма ST2 — рецептор-приманка, блокирующий кардиопротекторные эффекты IL-33; высокие уровни ST2 ингибируют активацию каскада, запускаемого взаимодействием лиганда IL-33/ST2, что ведёт к усилению неблагоприятного ремоделирования волокон миокарда, сердечной дисфункции и ухудшению сердечно-сосудистых исходов. Концентрация ST2 значительно повышена у пациентов с сердечной недостаточностью и связана с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом [23]. IL-33/ST2 участвуют в процессах ремоделирования костей, что доказано в ходе экспериментальных исследований. Предполагается, что передача сигналов IL-33/ST2 ассоциирована с остеопротективным эффектом, который предотвращает потерю костной массы в бедренной кости с уменьшением активности остеокластов и стимуляцией функции остеобластов. IL-33 также увеличивает концентрацию антиостеокластогенных цитокинов, препятствующих выработке рецепторов активатора лиганда ядерного фактора κВ и макрофагального колониестимулирующего фактора, таким образом оказывая воздействие на костную ткань непрямыми путями [24]. Высокое содержание ST2 может прогнозировать смертность и риск развития сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (ИМ) без подъёма сегмента ST; Прогностическая роль ST2 у пациентов с хронической ИБС остаётся спорной. Результаты 13-летнего наблюдения в исследовании KAROLA (2014) свидетельствуют о том, что ST2 может быть независимым предиктором смертности у пациентов с хронической ИБС, но не предсказывать нефатальные сердечно-сосудистые события. Итоги Людвига-схафенского исследования показали, что повышенный уровень ST2 — независимый предиктор долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с хронической болезнью коронарных артерий. Тем не менее существуют противоположные данные, подчёркивающие отсутствие взаимосвязи ST2 с хронической ИБС, несмотря на взаимосвязь этого маркера с её острыми формами [25, 26]. Таким образом, ST2 является многообещающим биомаркером в кардиологии, который уже сейчас может помочь в определении прогноза при сердечной недостаточности и острых формах ИБС, а также играет существенную роль

в уменьшении МПКТ. Для определения роли маркера при хронических формах ИБС, а также при нарушениях мышечного статуса, требуется проведение уточняющих исследований [27].

### **Эндотелин-1**

Эндотелин-1 (ЕТ-1) — мощный сосудосуживающий пептид, обладающий митогенной и пролиферативной активностью. ЕТ-1 играет ключевую роль в ремоделировании сосудов, индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также фиброгенез. Биологическое действие ЕТ-1 включает активацию специфических рецепторов, связанных с G-белком, ЕТА и/или ЕТВ, которые присутствуют не только в клетках сосудов, но и в других органах, включая лёгкие, сердце, почки, кишечник, надпочечники, глаза и головной мозг [28]. Повышенный уровень ЕТ-1 способствует развитию ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, лёгочная артериальная гипертензия и преэклампсия. Распространённый некодирующий вариант последовательности гена регулирует экспрессию EDN1 (кодирующий ЕТ-1) и связан с 5 распространёнными сосудистыми заболеваниями: ИБС, гипертонией, мигренью, расслоением шейных артерий и фибромускулярной дисплазией [29]. Высокие уровни ЕТ-1 обнаруживают при фиброзных заболеваниях, поражающих лёгкие, почки, сердце и кожу. Тем не менее роль ЕТ-1 в развитии фиброза скелетных мышц, старении ещё не определена. Экспериментальное исследование на мышцах мышей E. Alcalde-Estévez (2020) продемонстрировало, что ЕТ-1 опосредованно связан с фиброгенезом и старением; повышение концентрации циркулирующего ЕТ-1 с возрастом определяет потерю мышечной силы. Несмотря на ограниченное количество данных, можно предположить влияние ЕТ-1 на развитие саркопении у лиц пожилого возраста [28]. По данным литературы нами не обнаружены исследования, свидетельствующие о взаимосвязи ЕТ-1 и СО, а также остеопении и ОСО, но, в связи с тем, что эта патология ассоциирована с саркопенией, нельзя исключить влияние ЕТ-1 и на другие сочетанные состояния.

### **Асимметричный диметиларгинин**

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) — эндогенная аминокислота, которая конкурентно ингибирует эндотелиальный синтез оксида азота, обладающий мощным вазодилатирующим эффектом. ADMA вызывает эндотелиальную дисфункцию и является известным фактором риска ССЗ: исследования, проведённые среди различных групп по всему миру, показали, что уровни ADMA значительно повышены у пациентов с диагнозом ИБС. Высокая концентрация этого маркера прогнозирует увеличение частоты ИМ у пациентов с ранее диагностированной ИБС [30]. Этот маркер рассматривают как важный фактор риска развития ССЗ (в том числе атеросклероза) и заболеваний почек [31]. Доказана взаимосвязь между

содержанием ADMA в крови и физической работоспособностью, мышечной силой и скоростью походки у пожилых людей, что позволяет предположить определённую роль этой аминокислоты и в развитии саркопении. Исследование M. Yokogo (2023), включившее 144 пациентки, выявило связь маркера с саркопенией и снижением массы скелетных мышц. Именно поэтому снижение показателя ADMA в плазме крови считается важным для профилактики саркопении и хрупкости костей [32]. Эту эндогенную аминокислоту рассматривают как конкурентный ингибитор ферментов синтазы оксида азота. Повышение содержания этого параметра ускоряет окислительный стресс, но снижает выработку оксида азота. Предполагается, что показатель ADMA остаётся стабильным до тех пор, пока он не гидролизован до D-цитруллина и диметиламинов гидролитическим ферментом диметиларгининдиметиламиногидролазой (DDAH). На сегодняшний день идентифицировано 2 различные изоформы DDAH: DDAH1 и DDAH2. Последние данные свидетельствуют о том, что уровни ADMA в плазме крови в значительной степени связаны с однонуклеотидными полиморфизмами в DDAH1, которые способствуют развитию ССЗ и диабета. Полиморфизм гена *DDAH1* связан с повышенной восприимчивостью к ССЗ и, вероятно, с разнообразными метаболическими нарушениями, в том числе в костной системе. Удаление ферментов синтазы оксида азота ведёт к уменьшению числа остеобластов и скорости минерализации. Дефицит DDAH1 ассоциирован с потерей костной массы. *In vivo* повышенное содержание ADMA вызывает потерю костной массы [31]. Таким образом, ADMA является очень перспективным маркером, взаимосвязанным как с кардиологической патологией, так и с патологией костной, мышечной и жировой ткани.

### **Тестостерон**

Тестостерон — стероидный гормон, главным образом синтезирующийся семенниками, яичниками и корой надпочечников, он стимулирует развитие вторичных половых признаков у мужчин. Низкое содержание тестостерона связано со гипотрофией мышц и нарушениями их функции. В британском исследовании F. Petermann-Rocha с участием 396 707 человек (68,8% женщин в возрасте от 38 до 73 лет) более высокие концентрации тестостерона были связаны с саркопенией только у женщин [33]. Тестостерон, являясь анаболическим стероидным гормоном, помогает поддерживать нормальную мышечную массу, оказывая влияние на пролиферацию клеток-миосателлитов. Уровни свободного тестостерона в сыворотке крови прогрессивно снижаются с возрастом, это связано с уменьшением массы скелетных мышц у пожилых мужчин и женщин и со снижением мышечной силы и физической активности у пожилых мужчин. Когортное исследование H. Shin (2022) продемонстрировало, что исходно низкие концентрации свободного тестостерона ассоциированы со снижением силы захвата рук у женщин и со снижением пробы на «подтягивание» у мужчин. Механизмы, составляющие

основу половых различий во взаимосвязи между уровнем свободного тестостерона и компонентами саркопении, всё ещё не ясны, поэтому необходимы дальнейшие исследования для изучения роли этого маркера у обоих полов [34]. Гормон выполняет важные физиологические функции, и его дефицит может отрицательно влиять на состояние головного мозга, периферических нервов, мышц, жировой ткани, костей, сердечно-сосудистой системы и в особенности — на мужскую половую и репродуктивную систему. Тестостерон важен для регуляции всех видов обмена веществ и положительно влияет на концентрацию глюкозы, сердечных биомаркеров, рост мышц и адипогенез. Многочисленные исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнями эндогенного тестостерона и толщиной интимы сонных артерий, брюшного и грудного отдела аорты, что позволяет предположить более высокий риск развития распространённого атеросклероза у мужчин с низким уровнем эндогенного тестостерона. Имеющиеся данные также свидетельствуют о большем риске развития ИБС, связанном с низким уровнем этого гормона и наличием корреляции между тяжестью заболевания и степенью дефицита тестостерона [35]. Физиологический уровень тестостерона благоприятен для сердечно-сосудистой системы мужчин, а его дефицит ассоциирован с неблагоприятным метаболическим профилем и увеличением числа случаев ССЗ [36]. При этом его низкие показатели связаны с ССЗ не только у мужчин, но и у женщин: исследования R.M. Islam (2022) и S. Heinze-Milne (2022) демонстрируют, что женщины в подобных условиях имеют высокий риск развития внезапных сердечно-сосудистых катастроф (например, ИМ) по сравнению с женщинами с более высокими концентрациями тестостерона [37, 38]. Рецептор андрогена присутствует в хондроцитах и остеобластах, но интенсивность экспрессии сильно варьирует в зависимости от возраста и вида костей. Тестостерон действует на остеобласты посредством андрогенного рецептора и, следовательно, может способствовать формированию кости. Кроме того, он оказывает косвенное влияние на метаболизм костей через различные цитокины и факторы роста, а также может повышать интенсивность экспрессии рецепторов андрогена в остеобластах, что приводит к стимулированию их дифференцировки, пролиферации и апоптозу хондроцитов. Однако в эпидемиологических исследованиях взаимосвязь между содержанием тестостерона и развитием остеопороза окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения [39]. Связанное с возрастом снижение концентрации этого гормона идёт параллельно потере мышечной массы тела и увеличению жировой массы, что может приводить к СО [40]. Учитывая влияние тестостерона на МПКТ, нельзя исключить и взаимосвязь с ОСО.

### **Простатический специфический антиген**

Простатический специфический антиген (PSA) является протеолитическим ферментом семейства калликреинов,

который относится к достаточно хорошо изученному серологическому опухоль-ассоциированному маркеру и в настоящее время традиционно применяется для диагностики заболеваний предстательной железы. Хотя этот маркер, как правило, рассматривают применительно к мужскому полу, при появлении высокочувствительных методов определения концентрации PSA было обнаружено, что не только у мужчин, но и у женщин существуют минорные источники, которые продуцируют этот фермент, в частности секреция PSA возможна тканью молочных желез. В норме у категории здоровых женщин концентрация этого маркера существенно ниже, чем у здоровых мужчин. За экспрессию PSA отвечают стероидные гормоны группы андрогенов [41]. Имеющиеся результаты исследований демонстрируют, что повышение содержания PSA может быть связано не только с патологией предстательной железы, но и с ССЗ вследствие длительных реанимационных мероприятий, после аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий, на фоне кардиогенного шока, а также при снижении эластичности периферических сосудов. Кроме того, существуют данные, демонстрирующие связь между уровнем сывороточного и свободного PSA, острым коронарным синдромом и распространённостью ИБС [42]. Саркопения признана неблагоприятным прогностическим фактором при различных видах рака, однако причинно-следственные связи между саркопенией и прогрессированием злокачественной опухоли остаются спорными. Атрофия скелетных мышц у пациентов с онкологической патологией указывает на потенциально обратную причинно-следственную связь. В исследовании пациентов с раком простаты J.H. Lee (2021) лица с саркопенией имели более высокую распространённость метастазирования в кости и больший объём опухоли, чем пациенты без саркопении [43]. Исследование PSA в контексте саркопении как у мужчин, так и у женщин может оказаться интересным и перспективным. Этот показатель связан с неспецифическими состояниями, включая общее и абдоминальное ожирение, гипертонию, сахарный диабет и резистентность к инсулину — традиционные факторы риска развития ССЗ. В крупномасштабном когортном исследовании Y. Chang, проведённом на потенциально здоровых корейских мужчинах, авторы установили обратно пропорциональную связь между концентрацией PSA в пределах референтного диапазона и субклиническим коронарным атеросклерозом, а также смертностью от ССЗ, что свидетельствует о его роли как кардиомаркера [44].

### **Ирисин**

Ирисин (IR) — расщеплённая форма белка 5, содержащего домен фибронектина III типа 5, является миокином, который обладает мощной индукцией при физической нагрузке. IR оказывает аутокринное действие, способствуя гипертрофии скелетных мышц, и спасает от вызванного денервацией мышечного истощения. Кроме того, он оказывает благоприятное воздействие на различные ткани и

органы, уменьшая в них доли жировой ткани [45]. Маркёр усиленно вырабатывается и экспрессируется жировой тканью, мышцами при таких состояниях, как ожирение и инсулинорезистентность [46], стимулирует потемнение подкожного белого жира, улучшает когнитивную функцию и синаптическую пластичность, а также опосредованно участвует в функционировании сердечно-сосудистой системы и ремоделировании костей [45]. IR демонстрирует противовоспалительное и антиоксидантное действие, регулирует синтез инсулина и улучшает метаболизм глюкозы и липидов. Нарушение указанных процессов и/или дефицит IR вызывают изменения метаболических реакций, которые затем приводят к ССЗ. Концентрация этого показателя в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом и атеросклерозом ниже, чем у аналогичных больных без атеросклероза, что указывает на его потенциальную роль в мониторинге прогрессирования ССЗ у пациентов с сахарным диабетом. В нескольких исследованиях также обнаружено, что уровень IR в сыворотке крови ниже у пациентов со стабильной ИБС, чем у здоровых людей контрольной группы, что позволяет предполагать его прогностическую роль в отношении исходов ИБС [47].

Концентрация этого маркера в сыворотке крови у пациентов с хроническими ССЗ стабильна, на фоне острого ИМ отмечается её постепенное (в течение 48 ч) снижение, данный факт позволяет рассматривать этот показатель, а также его динамику в качестве потенциального диагностического теста для выявления острого ИМ [47]. В недавнем исследовании M. Zhao результаты показали взаимосвязь саркопении и IR: у пациентов с саркопенией концентрация была меньше, чем у больных без саркопении [48]. Более низкие уровни этого показателя связаны с мышечной слабостью, атрофией и саркопенией. Существует гипотеза о перекрёстной связи между другим миокином — миостатином — и IR, при которой низкие концентрации миостатина способствуют потемнению жировой ткани за счёт повышения концентрации IR [49]. IR воздействует на различные системы организма, включая костную: невысокие его уровни коррелируют со снижением костной массы у людей с сахарным диабетом 2-го типа и с остеопоротическими переломами [50]. В 2014 году было установлено, что IR оказывает анаболическое действие на кости, улучшая остеобластогенез [51] и приводя к увеличению костной массы на животных моделях. Несмотря на все положительные доказательства влияния маркера на метаболизм и объём костной ткани, до сих пор не установлен точный механизм его действия *in vivo* [50]. Миокины секретируются сердечной мышцей, и их уровень изменяется при повреждении миокарда. IR связан со степенью стеноза у всех пациентов с ИБС, поступивших для планового чрескожного коронарного вмешательства: чем значительнее стеноз, тем он ниже. Концентрация его при ИМ также является небольшой в сравнении с группой контроля (пациенты с симптомами ИБС, но без стенозов коронарных артерий), что подтверждает зависимость его секреции от кровоснабжения миокарда [52].

### Миостатин

Существует теория, согласно которой саркопения вызвана дисбалансом между факторами, усиливающими и подавляющими мышечный рост, в пользу последних. Миостатин, член семейства  $\beta$ -TGF, подавляет дифференцировку мышц и рост, индуцируя остановку клеточного цикла в клетках-сателлитах и миобластах и ингибируя дифференцировку миобластов посредством подавления экспрессии MyoD/миогенина [49]. Миостатин продуцируется миоцитами и подавляет рост мышечных клеток. Это перспективный маркер-кандидат на отрицательную регуляцию мышечной массы. Его экспрессия при саркопении может быть выявлена только в клетках-сателлитах, а не во всех миоцитах. Установлено, что его концентрация в сыворотке крови увеличивается с возрастом и обратно пропорциональна массе скелетных мышц. Метаболизм миостатина сложен, и его функциональность зависит от различных регуляторных механизмов: активации белка, связывающего рецептор ActR1IB, костный морфогенетический белок-1, а также от взаимодействий с 3 наиболее важными миостатиновыми регуляторными белками — GASP (GDF-ассоциированный сывороточный белок-1), фоллистатином и FLRG (связанный с фоллистатином ген). Физическая активность сопровождается снижением содержания миостатина [53]. Тем не менее взаимосвязь миостатина с саркопенией не до конца изучена: в некоторых исследованиях обнаружена связь между этим миокином и саркопенией [54, 55], тогда как в других ассоциация неясна или присутствует у мужчин, но не у женщин [56]. Существует корреляция между миостатином в сыворотке крови и массой жировой ткани. У пациентов с СО повышенный уровень этого маркера ассоциирован с инсулинорезистентностью [57]. По ряду данных миостатин отрицательно влияет на ремоделирование костей, вызывая катаболическое, резорбтивное действие, усиливая остеокластогенез и подавляя костеобразование [50]. Благодаря своим эффектам, способствующим мышечной атрофии и кахексии, миостатин исследуется как перспективная терапевтическая мишень для предотвращения потери мышечной массы на экспериментальных моделях и пациентах, страдающих различными заболеваниями, приводящими к истощению мышц. Также всё больше данных указывает на то, что миостатин, помимо регуляции роста скелетных мышц, может играть роль во многих физиологических и патологических процессах, таких как ожирение, резистентность к инсулину, ССЗ и заболевания почек. Миостатин экспрессируется кардиомиоцитами при таких патологических состояниях, как ИБС и хроническая сердечная недостаточность, оказывая как местное, так и системное действие, которое главным образом проявляется в развитии кахексии, характеризующейся потерей массы и атрофией скелетных мышц. Локальные эффекты на миокард могут выражаться в виде фиброза и гипертрофии [58]. В исследовании P. Oliveira (2022) оценивали связь между концентрацией миостатина в сыворотке крови и госпитальной смертностью, а также



мышечной массой и силой после ИМ. Авторами установлено, что концентрация миостатина в сыворотке крови положительно коррелирует с мышечной массой и силой, а более высокие уровни миостатина связаны со снижением госпитальной смертности у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST [59].

### **Склеростин**

Склеростин — это белок, секретируемый костями (остеоцитами) и подавляющий рост костной ткани. Хотя основная роль склеростина заключается в регулировании костной массы посредством паракринного действия, недавние исследования показали возможное эндокринное воздействие склеростина на жировую ткань, минеральный обмен и кальцификацию сосудов. Существуют данные, демонстрирующие влияние склеростина на мышечный метаболизм. Результаты нескольких корейских исследований — S.H. Ahn (2022), J.A. Kim (2019) — свидетельствуют об ассоциации более высокого содержания склеростина в сыворотке крови с более низкой мышечной массой и слабой мышечной силой у корейских пожилых людей [60, 61]. Взаимосвязь между костями и жиром предполагает, что может существовать связь между склеростином и адипокинами, гормонами жировой ткани. В настоящее время сведения об этом маркёре весьма ограничены. В анализе M. Courtalin (2023) не обнаружено взаимосвязи между концентрацией циркулирующего склеростина и адипокинами. В японском исследовании женщин в постменопаузе авторы сообщили о положительной связи между абдоминальным и гиноидным жиром в организме и склеростином. В перекрёстном исследовании с участием 240 здоровых испытуемых из корейского исследования СО авторы обнаружили, что уровни циркулирующего склеростина отрицательно коррелируют с аппендикулярной мышечной массой [62, 63]. Существует связь между этим маркёром и ССЗ: более высокие концентрации положительно связаны с тяжестью ИБС и риском возникновения сердечно-сосудистой смерти у 2000 пациентов из Германии (средний возраст составил 63 года), которым проводилась коронарография [64]. В нескольких систематических обзорах сообщили о положительной связи между его содержанием в сыворотке крови и риском кальцификации коронарных артерий и/или брюшной аорты [63, 65]. Таким образом, склеростин может являться потенциальным диагностическим маркёром ИБС, сарко- и остеопении, СО и ОСО.

### **Гормон роста**

Гормон роста/соматотропный гормон (СТГ) — это полипептид, состоящий из 191 аминокислоты, который вырабатывается гипофизом, расположенным в основании головного мозга. Его концентрация постепенно снижается с возрастом с той же скоростью, что и концентрация тестостерона, но, что более важно, его выработка падает в 5–20 раз больше по сравнению с уровнем секреции у молодых людей после 30 лет [66]. Его синтез может быть

стимулирован физической нагрузкой, но большая часть секреции СТГ осуществляется преимущественно во время медленноволнового сна. В течение дня голодание стимулирует секрецию, а потребление пищи её подавляет. Ожирение связано со снижением интенсивности секреции гормона роста. На молекулярном уровне синтез СТГ в основном контролируется соматотропином, соматостатином и грелином. У взрослых людей дефицит СТГ связан с нарушениями состава тела, включая висцеральное ожирение, а также со снижением МПКТ, дислипидемией и резистентностью к инсулину, что способствует повышению кардиометаболического риска и риска развития переломов. Кроме того, у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста часто наблюдают снижение физической работоспособности и ухудшение качества жизни [67]. Снижение его концентрации коррелирует с потерей мышечной массы (но не мышечной силы), с инсулинорезистентностью, что опосредованно ускоряет развитие саркопении. Исследование, проведённое A. Bian на 3276 пациентах, показало, что этот гормон независимо связан с гипотрофией мышц и развитием саркопении у пожилых людей [66]. Прямых клинически значимых исследований, связывающих дефицит гормона роста и атеросклероз, в том числе ИБС, нами не обнаружено, тем не менее инсулинорезистентность [68], вызываемая СТГ, в итоге может привести к развитию сахарного диабета 2-го типа — мощного фактора риска ССЗ.

### **Инсулиноподобный фактор роста-1**

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) является важным лигандом для СТГ, реализующим его физиологические эффекты. Снижение содержания СТГ и IGF-1 ассоциировано с нарушением физической работоспособности и саркопенией [23]. Ген белка IGF-1 в скелетных мышцах человека может расщепляться с образованием 3 подтипов: *IGF-1Ea*, *IGF-1Eb* и *IGF-1Ec* (также известный как *MGF*). Деструктивные изменения в мышцах способны индуцировать экспрессию изоформы IGF-1 — *MGF*, что влечёт за собой появление клеток-сателлитов муцина, а также кальций-зависимых маркёров молекул клеточной адгезии. *MGF* может являться предшественником IGF-1, эффекты которого реализуются при активации мышечных клеток-сателлитов (*SCS*). Поскольку экспрессия IGF-1Ea поддерживается во время синтеза белка, то, вероятно, восстановление мышц ассоциировано с высвобождением *MGF*, что происходит после травматического воздействия на мышцы. В динамике активируются *SCS*, опосредуя потенциал регенерации мышц. Синтез IGF-1 происходит в печени и скелетных мышцах под влиянием СТГ. В исследовании A. Bian (2020) обследовали 3276 пожилых пациентов с определением силы хвата и скорости биоэлектрического импеданса. Было установлено, что саркопения у пожилой популяции связана с СТГ и IGF-1. Снижение массы скелетных мышц имело связь с IGF-1, *MGF*, массой тела, а также с полом [66]. Низкие концентрации IGF-1 оказались связаны с саркопенией у мужчин и женщин в британском

исследовании F. Petermann-Rocha [33]. Рецептор IGF-1 (IGF1R) экспрессируется остеобластами, активация IGF1R ведёт к усилению остеобластогенеза. Этот маркер влияет на рост костей и модулирует свойства кортикальной и трабекулярной кости, воздействуя на остеобласты, остеоциты и остеокласты [69]. Появляется всё больше данных, подчёркивающих, что IGF-1 — это важный гормон, в том числе ответственный за нормальную физиологию сердечно-сосудистой системы. Это анаболический гормон роста, отвечающий за рост клеток, их дифференцировку и пролиферацию, который демонстрирует широкий спектр воздействий на сердечно-сосудистую систему, влияя на метаболический гомеостаз, расслабление сосудов, сократительную способность и гипертрофию миокарда, аутофагию, апоптоз и антиоксидантные процессы. Его сосудорасширяющий эффект реализуется за счёт влияния на активность эндотелиальной синтазы оксида азота. Кроме того, IGF-1 стимулирует расслабление сосудов посредством регуляции натрий/калияденозинтрифосфатазы [70]. Этот показатель также связан с ИБС. В крупнейшем наблюдательном исследовании (PRIME) обнаружили, что исходный уровень IGF-1 был значительно ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, в то время как у лиц, относящихся к высшему квартилю распределения IGF-1, относительный риск развития ИМ снижался на 55% [71].

### **Витамин D**

Относится к стероидным гормонам, реализует своё действие за счёт транскрипции витамин D-зависимых генов. Активный метаболит витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D, или кальцитриол. По данным исследований, он реализует свои разнообразные эффекты через взаимодействия с внутриклеточными рецепторами витамина D, модулируя экспрессию генов. Внутриклеточный рецептор витамина D принадлежит к семейству ядерных рецепторов стероидно-тиреоидных гормонов, активация которых способствует более быстрому соединению рецептора с регуляторными областями генов-мишеней. Эти механизмы инициируют транскрипцию, синтез и трансляцию молекул матричной рибонуклеиновой кислоты и синтез новых белков, которые участвуют в определённых биологических реакциях. Эти реакции специфичны для разных тканей, а диапазон их действия колеблется от фокусного до системного: регуляция роста, пролиферация и дифференцировка, апоптоз клеток, врождённый и адаптивный иммунитет, гомеостатический контроль минерального метаболизма [72]. Приблизительно 100 лет назад была установлена роль витамина D в развитии остеопении: доказано, что он оказывает влияние на минерализацию скелета, преимущественно — путём регуляции кальций-фосфорного обмена в кишечнике и почках [73]. Дефицит этого витамина представляет собой серьёзную проблему для здоровья населения во всём мире. Сведения относительно саркопении и витамина D достаточно противоречивы. В то время как многочисленные исследования связывают дефицит

витамина D с потерей массы скелетных мышц, снижением их силы [74], ряд других свидетельствует о том, что он не влияет на увеличение мышечной массы или имеет лишь слабую корреляцию с мышечной атрофией [75]. В исследовании Y. Kim (2008–2011 гг.), выполненном на 3267 пациентах, выявили значительно более высокую долю как мужчин, так и женщин с дефицитом витамина D в группе ОСО, что может подтверждать возможную защитную роль его адекватных уровней как в отношении потери аппендикулярных мышц, так и костной массы у пожилых людей. Витамин D потенциально модулирует адипогенез и дифференцировку преадипоцитов и оказывает противовоспалительное действие. Исследование Y. Kim также показало, что низкий уровень этого маркера играет роль в развитии неблагоприятных изменений состава тела, связанных с ОСО, особенно у женщин [76]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлена модуляция атерогенеза передачей сигналов витамина D в результате изменения воспалительной реакции путём снижения интенсивности экспрессии фактора некроза опухоли- $\alpha$ , IL-6, IL-1 и IL-8 в изолированных моноцитах крови. Экспериментально показано, что дефицит витамина D ускоряет прогрессирование ИБС у животных путём усиления активации ядерного фактора  $\kappa$ B, что косвенно подтверждает его противовоспалительную роль. Витамин D уменьшает накопление холестерина в макрофагах и поглощение липопротеинов низкой плотности в атероматозных бляшках, кроме того, он модулирует экспрессию тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах, влияя на агрегацию тромбоцитов и тромбогенную активность. Клинические данные, касающиеся роли этого витамина в развитии атеросклероза, ограничены. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с ИМ, в котором изучали воздействие приёма витамина D на молекулы адгезии и провоспалительные цитокины, ежедневное введение витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 5 дней влияло на некоторые маркеры воспаления, такие как C-реактивный белок и IL-6, тогда как другие маркеры оставались неизменными. Основными ограничениями последнего исследования стали небольшая продолжительность и малое число участников. Ежемесячный болюсный приём витамина D в дозе 100 тыс. МЕ в течение 3 лет не оказал влияния на частоту ССЗ, включая ИБС, по данным исследования ViDA [77]. Таким образом, взаимосвязь этого витамина и влияние его применения у пациентов с кардиологической патологией требуют дальнейшего изучения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследований, определяющих взаимосвязь ИБС с сарко-, остеопенией, СО, ОСО, крайне мало, хотя большинство имеющихся результатов свидетельствует о взаимных неблагоприятных влияниях. Поскольку высока вероятность наличия единых звеньев патогенеза атеросклероза (в частности ИБС), а также патологии «костно-мышечной

единицы», изучение новых маркёров, ассоциированных с этими заболеваниями, служит перспективным направлением. В статье рассмотрены основные понятия возрастных нарушений состава тела, а также молекулярные маркёры с фокусом внимания на новые, малоизученные и потенциально

перспективные для выявления, оценки степени тяжести и прогнозирования атеросклероза (включая развитие ИБС) маркёры, а также различные варианты нарушений костно-мышечного гомеостаза, отражающие общность их патогенеза с потенциалом лечебно-профилактических влияний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.Н. Каретникова — разработка концепции, проверка и утверждение текста статьи, написание, финальное редактирование статьи; А.Г. Неешпапа — разработка концепции, анализ источников литературы, написание статьи, оформление по требованиям журнала; Е.И. Карпова — анализ источников литературы, написание текста статьи; О.Л. Барбараш — разработка концепции, редактирование текста статьи, финальное редактирование.

**Источник финансирования.** Не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** V.N. Karetnikova — developing the concept of the article, checking and approving the text of the article, writing the article, final editing of the article; A.G. Neeshpapa — development of the concept of the article, analysis of literary sources, writing the article, design according to the requirements of the journal; E.I. Karpova — analysis of literary sources, writing an article; O.L. Barbarash — development of the concept of the article, editing the text of the article, final editing.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casati M., Costa A.S., Capitanio D., et al. The Biological Foundations of Sarcopenia: Established and Promising Markers // *Front Med (Lausanne)*. 2019. N 6. P. 184. doi: 10.3389/fmed.2019.00184
2. Lee K. Association of osteosarcopenic obesity and its components: osteoporosis, sarcopenia and obesity with insulin resistance // *J Bone Miner Metab*. 2020. Vol. 38, N 5. P. 695–701. doi: 10.1007/s00774-020-01104-2
3. Keramidaki K., Tsagari A., Hiona M., Risvas G. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults  $\geq 65$  years-old in Greece // *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019. Vol. 4, N 4. P. 91–101. doi: 10.22540/JFSF-04-091
4. Zhang N., Zhu W.L., Liu X.H., et al. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease // *J Geriatr Cardiol*. 2019. Vol. 16, N 10. P. 756–763. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002
5. Hong S.-H., Choi K.M. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 2. P. 494. doi: 10.3390/ijms21020494
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2019. Vol. 48, N 1. P. 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019. Vol. 48, N 4. P. 601.
7. Uchida S., Kamiya K., Hamazaki N., et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease // *Heart Vessels*. 2020. Vol. 35, N 6. P. 769–775. doi: 10.1007/s00380-020-01554-8
8. He N., Zhang Y., Zhang L., et al. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview // *Front Cardiovasc Med*. 2021. N 8. P. 743710. doi: 10.3389/fcvm.2021.743710
9. Xia N., Cai Y., Wang W., et al. Association of bone-related biomarkers with femoral neck bone strength // *BMC Musculoskelet Disord*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 482. doi: 10.1186/s12891-022-05427-1
10. Khandkar C., Vaidya K., Karimi Galougahi K., Patel S. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021. N 37. P. 100891. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100891
11. den Uyl D., Nurmohamed M., van Tuyl L., et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis // *Arthritis Res Ther*. 2011. Vol. 13, N 1. P. R5. doi: 10.1186/ar3224
12. Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьева Ю.П., Белая З.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии // *Вестник ПАМН*. 2020. Т. 75, № 3. С. 240–249. doi: 10.15690/vramn1243
13. Fahimfar N., Parsaiyan H., Khalagi K., et al. The Association of Cardiovascular Diseases Risk Scores and Osteosarcopenia Among Older Adult Populations: The Results of Bushehr Elderly Health (BEH) Program // *Calcif Tissue Int*. 2023. Vol. 112, N 4. P. 422–429. doi: 10.1007/s00223-022-01059-8
14. Caffarelli C., Al Refaie A., Baldassini L., et al. Bone fragility, sarcopenia and cardiac calcifications in an elderly population: a preliminary study // *Aging Clin Exp Res*. 2023. Vol. 35. P. 1097–1105. doi: 10.1007/s40520-023-02393-z
15. Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 2231. doi: 10.1038/s41598-021-02640-1
16. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т. 22, № 6. С. 78–85. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576
17. Santana N.M., Mendes R.M.L., Silva N.F., Pinho C.P.S. Sarcopenia and sarcopenic obesity as prognostic predictors in hospitalized elderly patients with acute myocardial infarction // *Einstein (Sao Paulo)*. 2019. Vol. 17, N 4. P. eA04632. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019A04632
18. Sato R., Okada K., Akiyama E., et al. "Impact of sarcopenic obesity on long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction" // *Atherosclerosis*. 2021. N 335. P. 135–141. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.038

19. Silveira E.A., da Silva Filho R.R., Spexoto M.C.B., et al. The Role of Sarcopenic Obesity in Cancer and Cardiovascular Disease: A Synthesis of the Evidence on Pathophysiological Aspects and Clinical Implications // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 9. P. 4339. doi: 10.3390/ijms22094339
20. Li F., Bai T., Ren Y., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between sarcopenia and myocardial infarction // *BMC Geriatr*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 11. doi: 10.1186/s12877-022-03712-1
21. Hu K., Deya Edelen E., Zhuo W., et al. Understanding the Consequences of Fatty Bone and Fatty Muscle: How the Osteosarcopenic Adiposity Phenotype Uncovers the Deterioration of Body Composition // *Metabolites*. 2023. Vol. 13, N 10. P. 1056. doi: 10.3390/metabo13101056
22. Cardoso A.L., Fernandes A., Aguilar-Pimentel J.A., et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases // *Ageing Res Rev*. 2018. N 47. P. 214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004
23. Sato R., Vatic M., da Fonseca G.W.P., von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? // *Curr Heart Fail Rep*. 2022. Vol. 19, N 6. P. 400–411. doi: 10.1007/s11897-022-00575-w
24. Macari S., Madeira M.F.M., Lima I.L.A., et al. ST2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner // *J Cell Biochem*. 2018. Vol. 119, N 10. P. 8511–8521. doi: 10.1002/jcb.27080
25. Hughes M.F., Appelbaum S., Havulinna A.S., et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality // *Heart*. 2014. Vol. 100, N 21. P. 1715–1721. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305968
26. Demyanets S., Speidl W.S., Tentzeris I., et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. P. e95055. doi: 10.1371/journal.pone.0095055
27. Zhang J., Chen Z., Ma M., He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 924461. doi: 10.3389/fcvm.2022.924461
28. Alcalde-Estévez E., Asenjo-Bueno A., Sosa P., et al. Endothelin-1 induces cellular senescence and fibrosis in cultured myoblasts. A potential mechanism of aging-related sarcopenia // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 11200–11223. doi: 10.18632/aging.103450
29. Dhaun N., Webb D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics // *Nat Rev Cardiol*. 2019. Vol. 16, N 8. P. 491–502. doi: 10.1038/s41569-019-0176-3
30. Goudhaman L., Raja Jagadeesan A., Sundaramoorthi S., et al. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study // *Rep Biochem Mol Biol*. 2021. Vol. 10, N 2. P. 302–306. doi: 10.52547/rbmb.10.2.302
31. Xie Z., Hou L., Shen S., et al. Mechanical force promotes dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1-mediated hydrolysis of the metabolite asymmetric dimethylarginine to enhance bone formation // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1, P. 50. doi: 10.1038/s41467-021-27629-2
32. Yokoro M., Otaki N., Yano M., et al. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia in community-dwelling older women // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1, P. 5510. doi: 10.1038/s41598-023-32046-0
33. Petermann-Rocha F., Gray S.R., Pell J.P., et al. Biomarkers Profile of People With Sarcopenia: A Cross-sectional Analysis From UK Biobank // *J Am Med Dir Assoc*. 2020. Vol. 21, N 12. P. 2017. e1–2017.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.005
34. Shin H.E., Walston J.D., Kim M., Won C.W. Sex-Specific Differences in the Effect of Free Testosterone on Sarcopenia Components in Older Adults // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. N 12, P. 695614. doi: 10.3389/fendo.2021.695614. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 13. P. 876640.
35. Kirby M., Hackett G., Ramachandran S. Testosterone and the Heart // *Eur Cardiol*. 2019. Vol. 14, N 2. P. 103–110. doi: 10.15420/ecr.2019.13.1
36. Elagizi A., Köhler T.S., Lavie C.J. Testosterone and Cardiovascular Health // *Mayo Clin Proc*. 2018. Vol. 93, N 1. P. 83–100. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
37. Islam R.M., Bell R.J., Handelsman D.J., et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 2. P. e109–e118. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00001-0. Erratum in: *Lancet Healthy Longev*. 2023. Vol. 4, N 8. P. e373.
38. Heinze-Milne S., Banga S., Howlett S.E. Low testosterone concentrations and risk of ischaemic cardiovascular disease in ageing: not just a problem for older men // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 2. P. e83–e84. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00008-3
39. Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 530. doi: 10.3390/jcm10030530
40. Alalwan T.A. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications // *Geriatrics (Basel)*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 8. doi: 10.3390/geriatrics5010008
41. Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Алентов И.И., и др. Клиническая значимость простатического специфического антигена у больных раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 6. С. 28–37. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-28-37
42. Khosravi A., Nemati E., Soleimanian M., et al. Association between prostate specific antigen levels and coronary artery angioplasty // *J Renal Inj Prev*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 132–136. doi: 10.15171/jrip.2017.26
43. Lee J.H., Jee B.A., Kim J-H., et al. Prognostic Impact of Sarcopenia in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 24. P. 6345. doi: 10.3390/cancers13246345
44. Chang Y., Kim J.H., Noh J.W., et al. Prostate-Specific Antigen Within the Reference Range, Subclinical Coronary Atherosclerosis, and Cardiovascular Mortality // *Circ Res*. 2019. Vol. 124, N 10. P. 1492–1504. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313413
45. Guo M., Yao J., Li J., et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023. Vol. 14, N 1. P. 391–405. doi: 10.1002/jcsm.13141
46. Supriya R., Singh K.P., Gao Y., et al. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review // *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, N 12. P. 1354. doi: 10.3390/biology10121354
47. Fu J., Li F., Tang Y., et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10, N 20. P. e022453. doi: 10.1161/JAHA.121.022453
48. Zhao M., Zhou X., Yuan C., et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 16093. doi: 10.1038/s41598-020-73176-z
49. Antuña E., Cachán-Vega C., Bermejo-Millo J.C., et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 23. P. 15039. doi: 10.3390/ijms232315039
50. Kirk B., Feehan J., Lombardi G., Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines // *Curr Osteoporos*. 2020. Vol. 18, N 4. P. 388–400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y

51. Colaianni G., Cuscito C., Mongelli T., et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro // *Int J Endocrinol*. 2014. N 2014. P. 902186. doi: 10.1155/2014/902186
52. Anastasilakis A.D., Koulaxis D., Kefala N., et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy // *Metabolism*. 2017. N 73, P. 1–8. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.002
53. Kwon J.H., Moon K.M., Min K.W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview // *Healthcare (Basel)*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 378. doi: 10.3390/healthcare8040378
54. Bekki M., Hashida R., Kawaguchi T., et al. The association between sarcopenia and decorin, an exercise-induced myokine, in patients with liver cirrhosis: a pilot study // *JCSM Rapid Communications*. 2018. Vol. 1, N 2. P. 1–10. doi: 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00009
55. 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. Vol. 12, N 8. P. 2401. doi: 10.3390/nu12082401
56. Peng L.N., Lee W.J., Liu L.K., et al. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018. Vol. 9, N 4. P. 635–642. doi: 10.1002/jcsm.12302
57. Skrzypczak D., Skrzypczak-Zielińska M., Ratajczak A.E., et al. Myostatin and Follistatin-New Kids on the Block in the Diagnosis of Sarcopenia in IBD and Possible Therapeutic Implications // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, N 10. P. 1301. doi: 10.3390/biomedicines9101301
58. Esposito P., Picciotto D., Battaglia Y., et al. Myostatin: Basic biology to clinical application // *Adv Clin Chem*. 2022. N 106. P. 181–234. doi: 10.1016/bs.acc.2021.09.006
59. Oliveira P.G.S., Schwed J.F., Chiuseo-Minicucci F., et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction // *Heart Lung Circ*. 2022. Vol. 31, N 3. P. 365–371. doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.018
60. Ahn S.H., Jung H.W., Lee E., et al. Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022. Vol. 37, N 3. P. 487–496. doi: 10.3803/EnM.2022.1428
61. Kim J.A., Roh E., Hong S.H., et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) // *Bone*. 2019. N 128. P. 115053. doi: 10.1016/j.bone.2019.115053
62. Courtalin M., Bertheaume N., Badr S., et al. Relationships between Circulating Sclerostin, Bone Marrow Adiposity, Other Adipose Deposits and Lean Mass in Post-Menopausal Women // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 6. P. 5922. doi: 10.3390/ijms24065922
63. Tobias J.H. Sclerostin and Cardiovascular Disease // *Curr Osteoporos Rep*. 2023. Vol. 21, N 5. P. 519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w
64. Frysz M., Gergei I., Scharnagl H., et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors // *J Bone Miner Res*. 2022. Vol. 37, N 2. P. 273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467
65. Golledge J., Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022. Vol. 42, N 7. P. e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635
66. Bian A., Ma Y., Zhou X., et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly // *BMC Musculoskelet Disord*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y
67. Tritos N.A., Biller B.M.K. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency // *Rev Endocr Metab Disord*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 109–116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1
68. Kopchick J.J., Berryman D.E., Puri V., et al. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, N 3. P. 135–146. doi: 10.1038/s41574-019-0280-9
69. Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 10. P. 1564. doi: 10.3390/jcm8101564
70. Obradovic M., Zafirovic S., Soskic S., et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System // *Curr Pharm Des*. 2019. Vol. 25, N 35. P. 3715–3725. doi: 10.2174/1381612825666191106091507
71. Higashi Y., Gautam S., Delafontaine P., Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease // *Growth Horm IGF Res*. 2019. N 45, P. 6–16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
72. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2019. Т. 16, № 2. С. 192–201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201
73. Reid I.R. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017. Vol. 46, N 4. P. 935–945. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
74. Vaes A.M.M., Brouwer-Brolsma E.M., Toussaint N., et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults // *Eur J Nutr*. 2019. Vol. 58, N 3. P. 1173–1181. doi: 10.1007/s00394-018-1634-0
75. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V., et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, N 11. P. 4336–4345. doi: 10.1210/jc.2014-1742
76. Kim Y.M., Kim S., Won Y.J., Kim S.H. Clinical Manifestations and Factors Associated with Osteosarcopenic Obesity Syndrome: A Cross-Sectional Study in Koreans with Obesity // *Calcif Tissue Int*. 2019. Vol. 105. P. 77–88. doi: 10.1007/s00223-019-00551-y
77. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 18. P. 6483. doi: 10.3390/ijms21186483

## REFERENCES

1. Casati M, Costa AS, Capitanio D, et al. The Biological Foundations of Sarcopenia: Established and Promising Markers. *Front Med (Lausanne)*. 2019;(6):184. doi: 10.3389/fmed.2019.00184
2. Lee K. Association of osteosarcopenic obesity and its components: osteoporosis, sarcopenia and obesity with insulin resistance. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(5):695–701. doi: 10.1007/s00774-020-01104-2
3. Keramidaki K, Tsagari A, Hiona M, Risvas G. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults  $\geq 65$  years-old in Greece. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019;4(4):91–101. doi: 10.22540/JFSF-04-091
4. Zhang N, Zhu WL, Liu XH, et al. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(10):756–763. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002
5. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
7. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*. 2020;35(6):769–775. doi: 10.1007/s00380-020-01554-8
8. He N, Zhang Y, Zhang L, et al. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. *Front Cardiovasc Med*. 2021;(8):743710. doi: 10.3389/fcvm.2021.743710
9. Xia N, Cai Y, Wang W, et al. Association of bone-related biomarkers with femoral neck bone strength. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):482. doi: 10.1186/s12891-022-05427-1
10. Khandkar C, Vaidya K, Karimi Galougahi K, Patel S. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;(37):100891. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100891
11. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R5. doi: 10.1186/ar3224
12. Grebennikova TA, Tsooriev TT, Vorobeva JR, Belaya ZE. Osteosarcopenia: pathogenesis, diagnosis and therapeutic approaches. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243
13. Fahimfar N, Parsaiyan H, Khalagi K, et al. The Association of Cardiovascular Diseases Risk Scores and Osteosarcopenia Among Older Adult Populations: The Results of Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(4):422–429. doi: 10.1007/s00223-022-01059-8
14. Caffarelli C, Al Refaie A, Baldassini L, et al. Bone fragility, sarcopenia and cardiac calcifications in an elderly population: a preliminary study. *Ageing Clin Exp Res*. 2023;35(5):1097–1105. doi: 10.1007/s40520-023-02393-z
15. Park CH, Lee YT, Yoon KJ. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Sci Rep*. 2022;12(1):2231. doi: 10.1038/s41598-021-02640-1
16. Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):78–85. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576
17. Santana NM, Mendes RML, Silva NFD, Pinho CPS. Sarcopenia and sarcopenic obesity as prognostic predictors in hospitalized elderly patients with acute myocardial infarction. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(4):eA04632. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019A04632
18. Sato R, Okada K, Akiyama E, et al. Impact of sarcopenic obesity on long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2021;(335):135–141. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.038
19. Silveira EA, da Silva Filho RR, Spexoto MCB, et al. The Role of Sarcopenic Obesity in Cancer and Cardiovascular Disease: A Synthesis of the Evidence on Pathophysiological Aspects and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4339. doi: 10.3390/ijms22094339
20. Li F, Bai T, Ren Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between sarcopenia and myocardial infarction. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):11. doi: 10.1186/s12877-022-03712-1
21. Hu K, Deya Edelen E, Zhuo W, et al. Understanding the Consequences of Fatty Bone and Fatty Muscle: How the Osteosarcopenic Adiposity Phenotype Uncovers the Deterioration of Body Composition. *Metabolites*. 2023;13(10):1056. doi: 10.3390/metabo13101056
22. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2018;(47):214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004
23. Sato R, Vatic M, da Fonseca GWP, von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(6):400–411. doi: 10.1007/s11897-022-00575-w
24. Macari S, Madeira MFM, Lima ILA, et al. ST2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner. *J Cell Biochem*. 2018;119(10):8511–8521. doi: 10.1002/jcb.27080
25. Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. *Heart*. 2014;100(21):1715–1721. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305968
26. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*. 2014;9(4):e95055. doi: 10.1371/journal.pone.0095055
27. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance. *Front Cardiovasc Med*. 2022;(9):924461. doi: 10.3389/fcvm.2022.924461
28. Alcalde-Estévez E, Asenjo-Bueno A, Sosa P, et al. Endothelin-1 induces cellular senescence and fibrosis in cultured myoblasts. A potential mechanism of aging-related sarcopenia. *Ageing (Albany NY)*. 2020;12(12):11200–11223. doi: 10.18632/aging.103450
29. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):491–502. doi: 10.1038/s41569-019-0176-3
30. Goudhaman L, Raja Jagadeesan A, Sundaramoorthi S, et al. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2021;10(2):302–306. doi: 10.52547/rbmb.10.2.302
31. Xie Z, Hou L, Shen S, et al. Mechanical force promotes dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1-mediated hydrolysis of the

- metabolite asymmetric dimethylarginine to enhance bone formation. *Nat Commun.* 2022;13(1):50. doi: 10.1038/s41467-021-27629-2
32. Yokoro M, Otaki N, Yano M, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia in community-dwelling older women. *Sci Rep.* 2023;13(1):5510. doi: 10.1038/s41598-023-32046-0
33. Petermann-Rocha F, Gray SR, Pell JP, et al. Biomarkers Profile of People With Sarcopenia: A Cross-sectional Analysis From UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(12):2017.e1–2017.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.005
34. Shin HE, Walston JD, Kim M, Won CW. Sex-Specific Differences in the Effect of Free Testosterone on Sarcopenia Components in Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):695614. doi: 10.3389/fendo.2021.695614. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13):876640.
35. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):103–110. doi: 10.15420/ecr.2019.13.1
36. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):83–100. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
37. Islam RM, Bell RJ, Handelsman DJ, et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(2):e109–e118. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00001-0. Erratum in: *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(8):e373.
38. Heinze-Milne S, Banga S, Howlett SE. Low testosterone concentrations and risk of ischaemic cardiovascular disease in ageing: not just a problem for older men. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(2):e83–e84. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00008-3
39. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(3):530. doi: 10.3390/jcm10030530
40. Alalwan TA. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications. *Geriatrics (Basel).* 2020;5(1):8. doi: 10.3390/geriatrics5010008
41. Sergeeva NS, Karmakova TA, Alentov II, et al. Clinical significance of prostate-specific antigen in breast cancer patients. *Siberian journal of oncology.* 2020;19(6):28–37. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-28-37
42. Khosravi A, Nemat E, Soleimanian M, et al. Association between prostate specific antigen levels and coronary artery angioplasty. *J Renal Inj Prev.* 2016;6(2):132–136. doi: 10.15171/jrip.2017.26
43. Lee JH, Jee BA, Kim JH, et al. Prognostic Impact of Sarcopenia in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6345. doi: 10.3390/cancers13246345
44. Chang Y, Kim JH, Noh JW, et al. Prostate-Specific Antigen Within the Reference Range, Subclinical Coronary Atherosclerosis, and Cardiovascular Mortality. *Circ Res.* 2019;124(10):1492–1504. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313413
45. Guo M, Yao J, Li J, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(1):391–405. doi: 10.1002/jcsm.13141
46. Supriya R, Singh KP, Gao Y, et al. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1354. doi: 10.3390/biology10121354
47. Fu J, Li F, Tang Y, et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e022453. doi: 10.1161/JAHA.121.02245
48. Zhao M, Zhou X, Yuan C, et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):16093. doi: 10.1038/s41598-020-73176-z
49. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15039. doi: 10.3390/ijms232315039
50. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):388–400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y
51. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol.* 2014;(2014):902186. doi: 10.1155/2014/902186
52. Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism.* 2017;(73):1–8. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.002
53. Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel).* 2020;8(4):378. doi: 10.3390/healthcare8040378
54. Bekki M, Hashida R, Kawaguchi T, et al. The association between sarcopenia and decorin, an exercise-induced myokine, in patients with liver cirrhosis: a pilot study. *JCSM Rapid Communications.* 2018;1(2):1–10. doi: 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00009
55. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies—State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients.* 2020;12(8):2401. doi: 10.3390/nu12082401
56. Peng LN, Lee WJ, Liu LK, et al. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):635–642. doi: 10.1002/jcsm.12302
57. Skrzypczak D, Skrzypczak-Zielińska M, Ratajczak AE, et al. Myostatin and Follistatin—New Kids on the Block in the Diagnosis of Sarcopenia in IBD and Possible Therapeutic Implications. *Biomedicines.* 2021;9(10):1301. doi: 10.3390/biomedicines9101301
58. Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, et al. Myostatin: Basic biology to clinical application. *Adv Clin Chem.* 2022;(106):181–234. doi: 10.1016/bs.acc.2021.09.006
59. Oliveira PGS, Schwed JF, Chiuso-Minicucci F, et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ.* 2022;31(3):365–371. doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.018
60. Ahn SH, Jung HW, Lee E, et al. Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(3):487–496. doi: 10.3803/EnM.2022.1428
61. Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Bone.* 2019;(128):115053. doi: 10.1016/j.bone.2019.115053
62. Courtalin M, Bertheaume N, Badr S, et al. Relationships between Circulating Sclerostin, Bone Marrow Adiposity, Other Adipose Deposits and Lean Mass in Post-Menopausal Women. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5922. doi: 10.3390/ijms24065922
63. Tobias JH. Sclerostin and Cardiovascular Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(5):519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w
64. Frysz M, Gergei I, Scharnagl H, et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors. *J Bone Miner Res.* 2022;37(2):273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467

- 65.** Golledge J, Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(7):e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635
- 66.** Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y
- 67.** Tritos NA, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):109–116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1
- 68.** Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, et al. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):135–146. doi: 10.1038/s41574-019-0280-9
- 69.** Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli RA, et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med.* 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564
- 70.** Obradovic M, Zafirovic S, Soskic S, et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System. *Curr Pharm Des.* 2019;25(35):3715–3725. doi: 10.2174/1381612825666191106091507
- 71.** Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res.* 2019;(45):6–16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
- 72.** Rudenka AV, Rudenka EV, Samokhovec VYu, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2019;16(2):192–201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201
- 73.** Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):935–945. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
- 74.** Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):1173–1181. doi: 10.1007/s00394-018-1634-0
- 75.** Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336–4345. doi: 10.1210/jc.2014-1742
- 76.** Kim YM, Kim S, Won YJ, Kim SH. Clinical Manifestations and Factors Associated with Osteosarcopenic Obesity Syndrome: A Cross-Sectional Study in Koreans with Obesity. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):77–88. doi: 10.1007/s00223-019-00551-y
- 77.** Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483

## ОБ АВТОРАХ

**Каретникова Виктория Николаевна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-9801-9839;  
eLibrary SPIN: 7952-6247;  
e-mail: tori1071@mail.ru

\* **Неешпапа Анастасия Геннадьевна**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-6808-9959;  
eLibrary SPIN: 6156-1449;  
e-mail: anastasiyaneeshpapa@mail.ru

**Карпова Евгения Иссаевна**;  
ORCID: 0009-0005-9057-3535;  
e-mail: iameviss1@yandex.ru

**Барбараш Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор,  
академик РАН;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: karevn@kemcardio.ru

## AUTHORS INFO

**Viktoria N. Karetnikova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-9801-9839;  
eLibrary SPIN: 7952-6247;  
e-mail: tori1071@mail.ru

\* **Anastasiya G. Neeshpapa**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 6 Sosnovyj Blrd., 650002, Kemerovo, Russia;  
ORCID: 0000-0002-6808-9959;  
eLibrary SPIN: 6156-1449;  
e-mail: anastasiyaneeshpapa@mail.ru

**Evgenia I. Carpova**;  
ORCID: 0009-0005-9057-3535;  
e-mail: iameviss1@yandex.ru

**Olga L. Barbarash**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Academician of RAS;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: karevn@kemcardio.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author