

УДК 57.05;57.021:612.66;612.67;57.022

ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАНИЯ НА СТАРЕНИЕ: ИСПРАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМ С «СЕНСОРАМИ ПИТАНИЯ» У ПОСТМИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК?

Обзор

© 2021 Г.В. Моргунова*, Г.А. Шиловский, А.Н. Хохлов

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет,
119234 Москва, Россия; электронная почта: morgunova@mail.bio.msu.ru

Поступила в редакцию 12.07.2021

После доработки 25.07.2021

Принята к публикации 26.07.2021

В обзоре рассматривается вопрос о роли нарушений метаболизма (в частности, инсулинорезистентности) в формировании возрастных болезней и в «нормальном» старении с акцентом на изменения в постмитотических клетках высших организмов. Ограничение калорийности питания помогает бороться с такими метаболическими нарушениями, с чем, вероятно, и связана его способность продлевать жизнь лабораторным животным. Поддержание метаболического гомеостаза особенно важно для высокодифференцированных долгоживущих клеток организма, продолжительность жизни которых сопоставима с продолжительностью жизни организма. Нормальное функционирование этих клеток можно обеспечить лишь при условии адекватно работающей системы очистки их цитоплазмы, а также обеспечения этих клеток всеми необходимыми питательными веществами и энергией. Одной из центральных проблем в геронтологии является нарушение с возрастом метаболизма глюкозы, ведущее к соответствующим патологиям – ожирению, диабету, метаболическому синдрому и др. Скелетная мускулатура наряду с жировой тканью является основным потребителем инсулина, поэтому физическая активность мышц, поддерживающая их энергетический метаболизм, позволяет отсрочить возникновение инсулинорезистентности. Развившись, она нарушает, в частности, метаболизм кардиомиоцитов, которые оказываются в среде, богатой питательными веществами, но не могут использовать их для выполнения своих функций. Это способствует возникновению сердечно-сосудистых возрастных болезней. Метаболические патологии также изменяют чувствительность к питательным веществам нейронов, вследствие чего нарушается действие инсулина в центральной нервной системе. Кроме того, есть основания полагать, что в нейронах также может развиваться инсулинорезистентность. Предполагается, что воздействия на сенсоры питания (например, АМПК) в постмитотических клетках могут положительно влиять на многоклеточный организм, замедляя его старение и увеличивая продолжительность жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ограничение калорийности питания, метаболизм, АМПК, аутофагия, кардиомиоциты, миоциты, нейроны.

DOI: 10.31857/S0320972521100092

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная деградация так или иначе связана с метаболическими нарушениями и сбоями систем регуляции обмена веществ на всех уровнях организации – от клеток до регулирующих систем многоклеточного организма. В частности, развивающееся с возрастом нарушение толе-

рантности к глюкозе приводит к развитию метаболического синдрома. Ограничение калорийности питания помогает бороться с метаболическими нарушениями, с чем, вероятно, и связана его способность продлевать жизнь лабораторным животным [1–5]. Основными участниками сигнальных путей, чувствительных к колебаниям концентрации питательных веществ,

Принятые сокращения: ИР – инсулинорезистентность; ИРец – инсулиновый рецептор; СДII – сахарный диабет второго типа; СЖК – свободные жирные кислоты; ЦНС – центральная нервная система; АМПК – 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа, 5'-AMP-activated protein kinase; AS160 – субстрат Akt массой 160 кДа, Akt substrate of 160 kDa; DAG – диацилглицерин, diacylglycerol; GLUT – переносчик глюкозы, glucose transporter; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1); IRS – субстраты инсулинового рецептора (insulin receptor substrate); mTOR – mechanistic target of rapamycin; mTORC1 – механистическая мишень рапамицина – комплекс 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1); p70S6K – рибосомная p70S6-киназа (70 kDa ribosomal protein S6 kinase); PI3K – фосфоинозитол-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase); PKB – протеинкиназа B; PKC – протеинкиназа C; TOR – target of rapamycin.

* Адресат для корреспонденции.

являются инсулин, TOR (target of rapamycin), 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК, 5'-AMP-activated protein kinase). Метаболические сбои начинаются на уровне этих сигнальных путей. Так, ухудшение функционирования АМРК приводит к множественным расстройствам регуляции — например, к развитию инсулинорезистентности (ИР) [6]. Активация или подавление некоторых метаболических сенсоров помогают продлевать жизнь самым разным организмам и улучшать возрастные показатели у людей.

Одним из следствий поломок метаболизма является развитие нарушений в протеолизе и энергетическом обмене клеток. Высокодифференцированные клетки в значительной мере страдают из-за таких нарушений. Продолжительность жизни нейронов и миоцитов довольно велика и сопоставима с продолжительностью жизни организма, нормальное функционирование этих клеток можно обеспечить лишь при условии адекватно работающей системы очистки их цитоплазмы и обеспечения этих клеток всеми необходимыми питательными веществами и энергией. Поломки в системе протеолиза и аутофагии, а также нарушение регуливающей роли АМРК в конечном счёте приводят к деградации и гибели постмитотических клеток. У таких клеток есть свои способы борьбы с развитием различных развивающихся при старении дефектов — например, мышечные волокна первого типа могут использовать для снижения производства активных форм кислорода «мягкое» разобщение [7]. При частичном разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования происходит некоторое снижение производства АТФ, но в гораздо большей степени снижается количество образующихся активных форм кислорода. По-видимому, «мягкое» разобщение по своему действию сходно с ограничением калорийности питания, так как в обоих случаях отмечается уменьшение количества АТФ в организме [8]. При ограничении питания меньше АТФ образуется из-за недостатка калорий, а при «мягком» разобщении — из-за того, что часть протонов проходит через мембрану митохондрий вхолостую, а не используется АТФ-синтазой для производства АТФ.

Развитие дисбаланса в системе регуляции метаболизма, вероятно, является побочным продуктом процесса развития организма и возникает закономерно. Завершение развития опорно-двигательной и нервной системы у человека происходит к 21–23 годам. После некоторого периода оптимальной работы этих систем наблюдается уменьшение количества мышечных волокон и нейронов, сначала почти не-

заметное, но постепенно набирающее скорость. Уменьшение числа потребляемых калорий или физическая нагрузка, которая помогает расходовать лишние калории, могут нормализовать показатели нервной и сердечно-сосудистой систем, ухудшающиеся с возрастом.

Все указанные сигнальные пути являются высококонсервативными, а потому могут изучаться на самых разных объектах. Для моделирования старения постмитотических клеток широко используется модель хронологического старения дрожжей и реже — модель «стационарного» старения бактерий и клеток млекопитающих («возрастная» деградация клеток при ограничении их пролиферации и дальнейшем пребывании в стационарной фазе роста) [9–14]. Известно, что активация аутофагии и АМРК (у дрожжей — SNF1, от *sucrose-nonfermenting*) или ингибирование TOR также помогают продлевать жизнь клеткам в культуре, что подтверждает адекватность использования таких моделей [15–17].

Несмотря на большое количество работ, посвящённых теме ограничения калорийности питания, многие вопросы всё ещё остаются в рамках дискуссии. Могут ли в борьбе со старением полностью заменить ограничение калорийности питания его миметики? Какие могут быть последствия у избыточной активации сигнальных путей, положительно влияющих на жизнеспособность? Как продлить жизнь активно функционирующим «стареющим» высококодифференцированным клеткам, которые обязательно должны потреблять большое количество энергии? На эти и многие другие вопросы у исследователей ещё нет однозначных ответов. Хотя бы на некоторые из них мы постарались ответить в настоящем обзоре.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

В клетке существует сложная метаболическая сеть, которая обеспечивает получение энергии и строительных элементов из источников, поступающих из окружающей среды или кровотока. Основными такими источниками являются глюкоза, глутамин и жирные кислоты. Спектр метаболических сенсоров довольно широк, среди них даже такие неочевидные, как сенсоры внеклеточных нуклеотидов и сенсоры на основе РНК [18].

Метаболизму глюкозы и связанным с нарушениями в системе восприятия глюкозы процессами (ИР, ожирением, диабетом и метаболическим синдромом) посвящены многочисленные геронтологические исследования. Роль

глюкозы в жизнедеятельности клетки и организма сложно переоценить. Глюкоза – не только необходимый источник энергии, но и важный стимулятор клеточной пролиферации. У человека формирование метаболических путей, регулирующих энергетическое обеспечение, а также созревание соответствующих нервных структур происходят на поздних сроках беременности [19]. Этот процесс необходим для перехода плода от питания через плаценту к самостоятельному эндогенному производству глюкозы. В связи с этим сильно недоношенные дети испытывают нехватку энергии, которая приводит к снижению уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1, insulin-like growth factor 1) и нарушению метаболизма глюкозы [20]. Низкий уровень IGF-1 становится одной из основных причин недоразвития многих систем/органов и в первую очередь – центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, голодание матери или нарушения в передаче питательных веществ через плаценту на внутриутробном этапе могут наложить отпечаток на всю последующую жизнь и даже определить её продолжительность [21–26]. Избыточное питание матери также приводит к нарушению метаболизма глюкозы и влияет на развитие ЦНС и других структур у плода [27]. При ИР у матери с гестационным диабетом материнский инсулин не проникает через плаценту, но глюкоза транспортируется, вследствие чего плод подвергается воздействию гипергликемии и реагирует на повышенный уровень глюкозы повышенным высвобождением инсулина [28]. Можно полагать, что глюкоза является одним из важных метаболических факторов, определяющих развитие организма.

Когда глюкоза поступает в организм, происходит секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. Инсулин стимулирует поглощение клетками глюкозы, аминокислот и других веществ, увеличивает интенсивность синтеза гликогена и жирных кислот, активирует гликолиз, подавляет глюконеогенез, липолиз и гидролиз белков. Таким образом, все эффекты инсулина настроены на усиление анаболизма и торможение катаболизма. У наиболее активно изучаемых в геронтологии модельных объектов, таких как дрозофила, нематода и дрожжи, нет инсулина, но есть IGF-1. Сигнальные пути инсулина/IGF-1 эволюционно консервативны и ответственны за рост и развитие. Инсулин в организме человека также частично влияет на митохондриальные процессы, но мы будем рассматривать преимущественно его метаболическое влияние, а потому почти не будем касаться IGF-1 и пути инсулина/IGF-1.

Важную роль в регуляции метаболизма играют AMPK и TOR, в том числе и у организмов, у которых нет инсулина. AMPK активируется, когда повышается отношение АМФ/АТФ (отсюда и название «АМФ-активируемая»), и является, таким образом, основным сенсором недостатка энергии [29]. Основная задача AMPK – отключить анаболические процессы и запустить катаболические. Её регуляторная роль затрагивает работу всех органов и тканей, вызывая остановку липогенеза, глюконеогенеза, синтеза холестерина, триглицеридов, жирных кислот, белков и гликогена, а также активируя потребление глюкозы и жирных кислот с их последующим окислением. AMPK является серин/треониновой протеинкиназой и представляет собой гетеротример, состоящий из трёх субъединиц, каждая из которых имеет несколько изоформ. Существуют две изоформы каталитической альфа-субъединицы ($\alpha 1$ и $\alpha 2$), две изоформы регуляторной бета-субъединицы ($\beta 1$ и $\beta 2$) и три изоформы регуляторной гамма-субъединицы ($\gamma 1$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$). Подробно структура и многочисленные функции AMPK описаны в большом числе обзорных работ [29–31]. Действие AMPK во многом противоположно действию комплекса mTOR (mechanistic target of rapamycin). mTOR активируется, когда энергии много (есть глюкоза), и запускает анаболические процессы. Как и AMPK, mTOR является серин/треониновой протеинкиназой из семейства киназ, родственных PI3K (phosphoinositide 3-kinase, фосфоинозитол-3-киназа), и регулирует большое количество ключевых метаболических мишеней в клетке. mTOR входит в состав двух белковых комплексов – mTORC1 (состоит из белков mTOR, Raptor и mLST8; очень чувствителен к рапамицину) и mTORC2 (состоит из белков mTOR, Rictor, Sin1 и mLst8). Оба комплекса управляют ростом и выживанием клеток, но только первый регулирует метаболические реакции [32]. mTORC1 как раз и является центральным узлом, который координирует рост клеток с доступностью питательных веществ, энергии и факторов роста [33]. Передача сигналов mTOR вовлечена в процесс старения у различных организмов и хорошо изучена на модельных геронтологических объектах (*Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, грызуны); ингибитор mTOR, рапамицин, продлевает продолжительность их жизни [15, 34–36]. В то же время возникающая с возрастом избыточная активация пути mTORC, вероятно, становится причиной старения, а также усугубляет течение онкологических заболеваний и диабета [37]. Положительное влияние ограничения калорийности питания связывают с активаци-

ей AMPK и со снижением активности пути mTORC1.

Инсулинорезистентность. ИР – это снижение тканевого ответа на стимуляцию инсулином. Она характеризуется нарушением поглощения и окисления глюкозы, снижением синтеза гликогена и, в меньшей степени, способностью подавлять окисление липидов [38].

Хотя в развитии ИР принимает участие сразу несколько органов и тканей, мы хотим в большей мере сконцентрироваться на нейронах, кардиомиоцитах и миоцитах скелетной мускулатуры, клетки которых с некоторыми оговорками существуют столько же, сколько и сам организм (за исключением таких ситуаций, как появление новых нервных клеток в гиппокампе и обонятельном мозге или отмирание миоцитов при саркопении). При этом важно отметить, что роль нервной и мышечной ткани в метаболизме глюкозы разная.

Инсулин является пептидным гормоном, вырабатываемым β -клетками поджелудочной железы. Он воздействует на рецепторы, связанные с плазматической мембраной в клетках-мишенях, чтобы управлять комплексным анаболическим ответом на поступление питательных веществ [39]. Инсулин синтезируется при увеличении уровня глюкозы в циркулирующей крови, однако его синтез и высвобождение в кровь могут происходить и при изменении уровня аминокислот, ацетилхолина, холецистокинина и др. [40]. Как анаболический гормон, инсулин способствует накоплению энергии (усвоению глюкозы, аминокислот и жирных кислот), росту клеток и подавляет катаболические процессы – гликолиз, липолиз, протеолиз. Он оказывает на ткани-мишени как прямое, так и косвенное воздействие. Косвенные эффекты инсулина трудно моделировать, так как они в значительной степени переплетаются с другими эффектами и зависят от многих факторов. Изучены они хуже, чем клеточно-автономные проявления действия гормона, которые можно моделировать на клеточных культурах [39].

Упрощённая схема метаболического действия инсулина представлена на рисунке. Инсулиновый рецептор (ИРец) состоит из двух внеклеточных альфа-субъединиц и двух внутриклеточных бета-субъединиц. ИРец за счёт своей тирозинкиназной активности фосфорилирует остатки тирозина на адаптерных белках из семейства субстратов ИРец (IRS, insulin receptor substrate) и активирует PI3K. Из шести членов семейства IRS, идентифицированных на сегодняшний день, IRS-1 и IRS-2 ответственны за большинство многочисленных эффектов инсулина, связанных с активацией двух основных

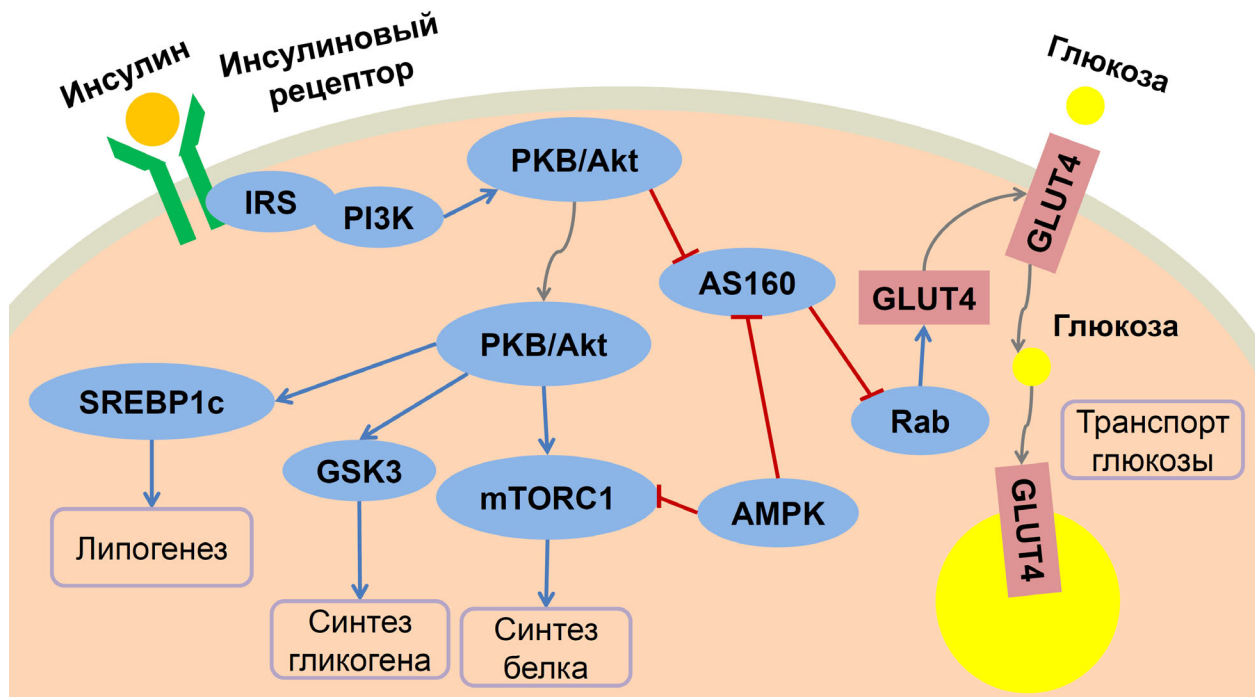
сигнальных путей – PI3K–PKB/Akt (PKB/Akt – protein kinase B, протеинкиназа B) и Ras–MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа) [28]. IRS-1 особенно важен в скелетных мышцах, жировой ткани и коре головного мозга, IRS-2 – в печени и гипоталамусе. Активированный IRS стимулирует передачу сигналов через путь PI3K–PKB/Akt. PKB/Akt регулирует фосфорилирование многих внутриклеточных белков, в том числе mTORC1, GSK3 β (glycogen synthase kinase-3 β ; киназа гликогенсинтазы 3 β), SREBP1c (белок, связывающий регуляторный элемент стерола 1c; sterol regulatory element-binding protein 1c); через фосфорилирование AS160 (субстрат Akt массой 160 кДа, или TBC1D4 – член четвёртого семейства доменов TBC1, TBC1 domain family member 4) она стимулирует перемещение переносчиков глюкозы в мембрану [39–42]. IGF-1 также может связывать и активировать рецепторы инсулина, а рецепторы как инсулина, так и IGF могут инициировать сходные трофические процессы [40].

В настоящее время доминирует гипотеза о том, что причиной типичной ИР, связанной с ожирением, являются дефекты передачи инсулинового сигнала, а не снижение связывания с ИРец. Однако в действительности и пониженное содержание поверхностного ИРец, и нарушение передачи инсулинового сигнала вносят вклад в типичную ИР, связанную с ожирением [39]. Контроль уровня глюкозы в крови в значительной степени зависит от баланса между инсулином и противоположными по действию гормонами, которые связываются с соответствующими рецепторами в мышечной и жировой ткани, а также в печени.

ИР способствует не только гипергликемии, но также гиперлипидемии [40]. Так как каждая из этих тем заслуживает отдельного обзора, в данной работе мы преимущественно сконцентрировались на нарушении метаболизма глюкозы и развитии ИР (которые, в свою очередь, способствуют нарушению жирового и белкового обмена) и лишь коротко – на других видах метаболических нарушений.

ВОЗРАСТНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В МИОЦИТАХ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТЫХ МЫШЦ

Скелетная мускулатура наряду с жировой тканью играет крайне важную роль во многих метаболических процессах, в том числе в регулировании уровня глюкозы в крови, определении скорости метаболизма в покое, поддержа-



Сигнальные пути инсулина. Метаболическая ветвь передачи сигнала инсулина осуществляется через активацию IRS (субстратов инсулинового рецептора). После связывания со своим рецептором инсулин активирует IRS, а они, в свою очередь, стимулируют активацию пути PI3K–PKB/Akt. Быстрые эффекты включают активацию синтеза гликогена и белка, медленные эффекты – стимуляцию липогенеза. Стимуляция поглощения глюкозы инсулином происходит за счёт перемещения содержащих GLUT4 запасных везикул к плазматической мембране. В случае активации AMPK тормозит синтез белка и активирует транспорт глюкозы. Синие стрелки – активация, красные линии – ингибирование, серые стрелки – перемещение. AMPK – 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа; AS160 – субстрат Akt массой 160 кДа; GLUT4 – переносчик глюкозы 4; GSK3β – киназа гликогенсинтазы 3β; IRS – субстраты инсулинового рецептора; mTORC1 – механистическая мишень рапамицина – комплекс 1; PI3K – фосфоинозитол-3-киназа; PKB – протеинкиназа B; Rab – ГТФ-связывающий белок; SREBP1c – белок, связывающий регуляторный элемент стерола 1c

нии внутренней температуры тела и т.д. [43]. Мышцы составляют 40% от массы тела [44] и обеспечивают опосредованное поглощение 60–70% инсулина, производимого организмом [45], поэтому неудивительно, что развитие возрастных метаболических патологий во многом связано с этой тканью. При появлении глюкозы в крови инсулин стимулирует синтез гликогена в мышцах. Перенос глюкозы как в мышечных, так и в жировых клетках осуществляется с помощью GLUT4 [45]. GLUT4 зависит от инсулина и начинает работать только тогда, когда глюкозы достаточно, чтобы можно было начать производство запасных метаболитов.

Инсулинорезистентность в скелетных мышечных клетках. ИР в скелетных мышцах характеризуется сниженным инсулин-стимулированным захватом глюкозы из-за ухудшения передачи сигналов инсулина и подавления транслокации GLUT4. ИР скелетных миоцитов способствует повышению постпрандиальных уровней глюкозы и снижению толерантности к ней, так как скелетная мускулатура ответственна за по-

глощение большей части глюкозы после приёма пищи [46].

Как гормон хранения энергии, инсулин стимулирует в миоцитах в первую очередь синтез гликогена и, в меньшей степени, – гликолиз [39]. Нарушение способности клеток скелетных мышц поглощать под воздействием инсулина глюкозу является основным компонентом типичной ИР, связанной с ожирением и сахарным диабетом второго типа (СДII). Индуцированный инсулином синтез мышечного гликогена почти на 50% нарушен у пациентов с СДII и у худых здоровых инсулинорезистентных потомков пациентов с СДII [39]. ИР в скелетных мышцах связана с дефектами на самых проксимальных уровнях передачи сигналов инсулина – ИРец, IRS-1, PI3K и PKB/Akt. При ИР мышечных клеток одновременно обнаруживаются также дистальные дефекты, но всё ещё не вполне понятно, имеют ли такие дефекты независимое происхождение или являются просто вторичными по отношению к проксимальным дефектам [39]. Известно, что в патогенез ИР в печени

и скелетных мышцах вовлечены также некоторые липидные фрагменты — диацилглицерин (DAG, diacylglycerol), церамиды, ацилкарнитины [47, 48].

Проксимальные дефекты. В скелетных мышцах экспрессируются и IRS-1, и IRS-2. Однако на первичных мышечных трубках человека [49] и на мышечных трубках L6-крыс [50] было показано, что нокдаун только *IRS-1* приводит к нарушению инсулин-стимулированного транспорта глюкозы. В скелетных мышцах экспрессируются обе основные изоформы каталитической субъединицы PI3K и обе формы Akt. Так как РНК-интерференция *Akt2* в первичных мышечных трубках человека отменяет стимулированные инсулином захват глюкозы и синтез гликогена, а нокдаун *Akt1* не влияет на эти параметры [49], можно предположить, что *Akt2* более важна для стимулированного инсулином метаболизма глюкозы. Важность *Akt2* для нормального действия инсулина подчёркивается идентификацией мутации частичной потери функции в *Akt2* (p.Pro50Thr), которая за редкими исключениями встречается только у финского населения: частота 1,1% у финнов против 0,02% у европейцев-нефиннов. Мутация нарушает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в мышечной и жировой ткани, увеличивает выработку эндогенной глюкозы и повышает, таким образом, риск развития СДII [51]. Ещё в 90-х гг. прошлого века с помощью магнитно-резонансной спектроскопии с использованием изотопов ^{13}C и ^{31}P было неоднократно показано, что транспорт глюкозы ответственен за снижение индуцированного инсулином синтеза гликогена в мышцах у пациентов с диабетом [39]. Таким образом, дефекты затрагивают связывание инсулина с ИРец и транслокацию GLUT4. Важно отметить, что в скелетных мышцах людей с ожирением или СДII не развивается ИР к передаче митогенных сигналов через MAPK [52].

Надо отметить, что печень и мышцы поглощают циркулирующие свободные жирные кислоты плазмы, из-за чего происходит эктопическое накопление липидов, которое также способствует развитию ИР в печени и мышцах [53].

В развитии ИР могут играть важную роль циркадные ритмы (и центральные, и периферические), так как они координируют метаболизм глюкозы [46]. В частности, периферические часы в мышцах, жировой ткани и печени регулируют их чувствительность к инсулину. Так как эти периферические часы не получают информацию о прямом освещении, они чувствительны к другим синхронизаторам — например, к метаболическим сигналам, связанным с приёмом

пищи [54, 55]. Молекулярные часы скелетных мышц синхронизируются физической активностью [56, 57]. Метаболическое здоровье является оптимальным, когда различные суточные ритмы (включая поведенческие ритмы голодания-питания и сна-бодрствования), ритмы гормональной системы и вегетативной нервной системы, а также ритмы центральных и периферических часов колеблются синхронно друг с другом. Напротив, несоответствие между некоторыми компонентами этой системы — например, между поведенческими и тканевыми ритмами часов — может привести к нарушению циркадных ритмов и развитию ИР и СДII [46]. Однако ещё не вполне понятно, нарушение каких именно часов, центральных или периферических, вызывает ИР на тканевом уровне. Кроме того, могут быть задействованы оба механизма.

Пролиферация в скелетной мускулатуре и связанная с возрастом потеря миоцитов. Миоциты скелетных мышц срастаются в многоядерное мышечное волокно и уже не могут делиться. У взрослого человека может пролиферировать лишь небольшая популяция мышечных сателлитных клеток. Обычно покоящиеся сателлитные клетки при повреждении мышцы активируются, после этого они делятся, дифференцируются и превращаются в новые миоцита, которые сливаются с уже существующими волокнами [58]. Важную роль в обеспечении жизнеспособности покоящихся сателлитных клеток и их подготовке к выходу из состояния покоя играет аутофагия [59]. Только при условии, что механизм аутофагии не нарушен, возможна пролиферация в мышцах.

Более высокая мышечная масса (относительно массы тела) связана с лучшей чувствительностью к инсулину и меньшим риском развития преддиабета или явного СДII [60]. Многочисленные исследования показывают, что у лиц, склонных к СДII, отсрочить развитие заболевания можно за счёт физической нагрузки [61–65], а у людей с уже развившимся диабетом с помощью физических тренировок удаётся улучшить ряд показателей, включая чувствительность к инсулину [66–68]. Существует обратная связь между силой мышц и смертностью от всех причин [69]. Также известно, что смертность от всех причин снижают силовые тренировки [70]. Мышечная масса и сила являются важными защитными факторами против развития одного из самых тяжёлых последствий ИР — метаболического синдрома [71–73]. Вместе с тем развитие атрофии и саркопении, напротив, способствует развитию ИР. Саркопения, не зависящая от ожирения, связана с нарушением

метаболизма глюкозы (важно, что особенно сильна эта связь у людей в возрасте до 60 лет). Это позволяет предположить, что низкая мышечная масса может быть ранним предиктором предрасположенности к диабету [74]. У человека период пиковой активности опорно-двигательной системы приходится на 20–30 лет, после этого мышцы начинают терять волокна [75], но это не так сильно отражается на их абсолютной силе до 60 лет [43]. Пожилым людям свойственна старческая саркопения, которая характеризуется как снижением числа мышечных волокон (и типа I, и типа II), так и уменьшением их размера и особенно – атрофией волокон второго типа [76, 77]. С возрастом уменьшается не только количество, но и качество волокон. Так, в лонгитудинальном исследовании на выборке, состоящей из людей 70–79 лет, было показано, что возрастное снижение силы мышц в этой возрастной группе может быть в несколько раз больше, чем снижение их массы [78].

Развитие ИР в мышцах, вероятно, также связано с нарушением работы АМПК. Базальная активность этой киназы в мышцах старых крыс ниже, чем в мышцах молодых [79]. Хотя в тканях пожилых людей повышено отношение АМФ/АТФ, чувствительность АМПК с возрастом ухудшается [80]. АМПК активируется в миоцитах при физической нагрузке. Низкомолекулярные активаторы АМПК вызывают усиленное поглощение глюкозы и окисление жирных кислот как *in vitro*, так и на животных моделях [6, 81]. Важно отметить, что прямая фармакологическая активация АМПК в печени не может вызвать резкое снижение уровня глюкозы в плазме, в то время как прямая её активация в мышцах способствует усилению утилизации глюкозы. Это делает АМПК перспективной мишенью для поиска антидиабетических препаратов [6].

Передача сигналов mTORC1 (но не mTORC2 [82, 83]) очень важна для стимуляции роста мышц. При этом краткосрочная активация приводит к развитию мышечной гипертрофии [84], а долгосрочная, напротив, способствует атрофии из-за того, что такая активация подавляет аутофагию [85]. Таким образом, для оптимального функционирования мышц необходимо чередование периодов высокой и низкой активности mTORC1 (и, вероятно, АМПК), как это происходит при нормальном цикле питания-голодания [37].

Наконец, существует некоторое противоречие между тем, что мы получаем в экспериментах на модельных животных объектах, и тем, что видим в результатах эпидемиологических и клинических исследований. Если у лабораторных животных продление жизни часто вызыва-

ется за счёт подавления путей, активирующих митогенные эффекты (это приводит к уменьшению вероятности развития рака), то в клинических исследованиях мы видим, что качество и продолжительность жизни людей зависят от активности мышц и их массы, что не совместимо с подавлением митогенных эффектов и сокращением потребления количества калорий. Внимание этой проблеме уделили в своём обзоре McLeod et al. [76]. Рапамицин тормозит анаболические процессы в мышцах молодых здоровых людей [86, 87]. Следовательно, он будет препятствовать сохранению здоровой мышечной массы. Таким образом, данные, которые мы получаем в экспериментах на животных, подвергнутых воздействию ингибиторов анаболизма, не позволяют говорить о высоком *качестве* их жизни. К тому же есть основания полагать, что все существующие антимиогенные эффекты способствуют ослаблению особей. В то же время снизить вероятность развития рака у человека можно с помощью аэробных и силовых физических нагрузок [88, 89]. Проверку влияния тренировок можно также проводить и на животных, как, например, в исследовании датских учёных, установивших, что у старых мышей произвольный бег в колесе с высоким сопротивлением способствует сохранению мышечной массы на уровне, характерном для мышцей среднего возраста, при этом волокна в мышцах по составу становятся более «окислительными» [90]. Животные модели должны быть подобраны так, чтобы в них можно было изучать влияние развития скелетных мышц на продолжительность жизни. Хорошим примером могут служить работы И.А. Аршавского, в которых путём целого ряда последовательных воздействий достигалась высокая степень развития скелетных мышц у кроликов и других лабораторных животных, что способствовало увеличению продолжительности и *качества* их жизни [91, 92]. По-видимому, с учётом нынешних знаний о возрастных метаболических нарушениях требуется проводить больше исследований такого рода.

Так как скелетная мускулатура является одним из важных потребителей значительной части поступающей в организм энергии, её активность (действующая так же, как ограничение калорийности питания) является необходимым условием для увеличения продолжительности жизни. Недостаточная же физическая активность приводит к накоплению избытка питательных веществ в организме, неизбежно превращающегося в жир. Во избежание накопления избыточного веса наряду с потреблением энергии необходим её постоянный расход.

К сожалению, разобраться в возрастных метаболических нарушениях не так просто из-за сложных причинно-следственных связей, но нам кажется, что более перспективным будет углубление в изучение «антивозрастного» влияния физических нагрузок, а не миметиков ограничения калорийности питания.

Другие метаболические нарушения в скелетных мышцах. Необходимо отметить, что саркопения характеризуется нарушением протеолиза и, как следствие, абберантным обменом белков, ухудшением функций митохондрий, воспалениями, нервно-мышечной дегенерацией и т.д. Кроме ИР существуют и другие метаболические нарушения, которые приводят к развитию таких последствий. Например, было показано, что необходимый для стимулирования мышечных стволовых клеток и восстановления повреждённых мышц простагландин E2 расщепляется под воздействием 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы в скелетных мышцах старых мышей. Избыточная экспрессия этого фермента у молодых мышей вызывает потерю мышечной массы, а кратковременное его ингибирование у старых мышей предотвращает истощение мышц [93].

Кроме метаболизма глюкозы для скелетных мышц также важен и обмен аминокислот. Заменимые аминокислоты не стимулируют синтез мышечного белка [94], поэтому среди аминокислот, оказывающих особое влияние на мышцы, в первую очередь важны незаменимые, особенно – лейцин. Он является одним из самых главных стимулирующих факторов для активации пути mTORC1 – инициатора трансляции белка [94, 95]. Он активирует синтез мышечного белка инсулинзависимым и инсулиннезависимым способом [96]. С возрастом мышцы становятся менее чувствительными к анаболическим свойствам аминокислот [97], у пожилых людей развивается так называемая анаболическая резистентность к синтезу мышечного белка [98]. В связи с этим для достижения положительного эффекта тренировок пожилым людям необходимо принимать не только белковую пищу, но и дополнительное количество лейцина [94, 95, 97].

Метаболические нарушения в кардиомиоцитах. Сердце млекопитающих должно сокращаться непрерывно, поэтому оно нуждается в большом количестве энергии [99]. Кардиомиоциты являются клетками с самым высоким содержанием митохондрий (они занимают одну треть объёма клетки) [100]. В сердце человека за один день перерабатывается количество АТФ, которое в 15–20 раз превышает его собственный вес [99].

Хотя сердце представляет собой лишь второстепенное место утилизации глюкозы в орга-

низме, оно тем не менее является инсулинчувствительным органом [101]. При нормальной рабочей нагрузке этот орган вырабатывает энергию в основном за счёт окисления жирных кислот, а точнее – свободных жирных кислот (СЖК); в меньшей степени – за счёт гликолиза, а также окисления пирувата и других субстратов, что изначально было показано на перфузируемых препаратах сердца крысы при аэробной перфузии [102]. В сердце взрослого человека СЖК также являются преобладающим субстратом для производства АТФ (50–70% необходимого организму количества), но возможно использование и других субстратов – глюкозы и лактата (25–30%), аминокислот и кетонных тел [38]. Интересно, что до 40% глюкозоопосредованного производства АТФ в сердце обеспечивается за счёт гликогена [103]. СЖК нарушают опосредованное инсулином потребление глюкозы, ингибируют гликолиз и окисление пирувата, поэтому их высокий уровень тормозит передачу сигнала инсулина [101]. В кардиомиоцитах основным переносчиком глюкозы, как и в миоцитах скелетной мускулатуры, является GLUT4 [104], существует также базальное поглощение глюкозы сердцем через GLUT1, но оно второстепенно [38]. Инсулин через PI3K и AMPK [101] стимулирует транслокацию GLUT4 в сарколемме кардиомиоцитов и одновременно ингибирует высвобождение СЖК из жировой ткани. Таким образом, уровень потребления глюкозы тесно связан с концентрацией циркулирующих в крови СЖК. Специфическая диабетическая кардиомиопатия развивается на основе дисбаланса между окислением липидов и окислением глюкозы. Этим объясняется и тот факт, что довольно часто диабетическая дислипидемия опережает СДII на несколько лет, т.е. нарушение липидного обмена является ранним событием в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при таком типе диабета [105]. В связи с этим наиболее перспективным подходом к лечению диабетической кардиомиопатии, возможно, будет восстановление баланса между окислением липидов и окислением глюкозы [106].

Чувствительность к инсулину значительно снижается в сердце при диабете как типа I, так и типа II [107]. При ИР сердце находится в среде богатой жирными кислотами и глюкозой, доступность субстратов превышает потребность в синтезе АТФ [38, 99]. Однако использовать глюкозу миоциты не могут, вследствие чего накапливаются промежуточные гликолитические продукты и развивается глюкотоксичность [38]. Избыток инсулина при ИР способствует усилению поглощения СЖК за счёт стимуляции производства белка CD36 (белок кластерной диф-

ференцировки 36), способствующего их переносу [108]. Сердце снижает свою способность использовать СЖК, но активизируется их доставка и происходит накопление внутримиеокардиальных липидов (церамидов, DAG, ацилкарнитинов) [109]. В сердце накапливается большое количество липидов [110], из-за чего развиваются липотоксическая кардиомиопатия и сердечная недостаточность, нарушаются функции митохондрий, развиваются сократительные дисфункции и гипертрофия сердца [111–113].

Сердечно-сосудистые осложнения, которые возникают при диабете, вызваны повышенной активностью протеинкиназы С (PKC, protein kinase C) [107]. Правильно будет говорить о целом семействе изоферментов, различающихся по функциям, особенностям активации и тканевому распределению. В печени, мышцах и жировой ткани PKC являются посредниками и ингибиторами действия инсулина [107, 114]. Передачу сигналов рецептора инсулина подавляют DAG-чувствительные изоформы PKC. Вероятно, именно этот биохимический механизм связывает резистентность к инсулину в мышцах с нарушением регуляции метаболизма липидов [107, 114].

СЖК могут подавлять передачу сигналов инсулина через церамид на уровне PKB [115]. Интересно, что дефекты мышечного IРец, IRS, P13K, PKB или атипичных PKC вряд ли могут являться причиной наследственной мышечной ИР, так как отдельные дефекты в этих элементах становятся причиной лишь редких случаев диабета. Искать причину необходимо, вероятно, в специфических дефектах инсулин-стимулированной транслокации GLUT4 [101].

АМПК увеличивает чувствительность инсулина к потреблению глюкозы в сердце. Она регулирует различные компоненты пути передачи сигналов инсулина [116–118]. Подобно инсулину, АМПК стимулирует поглощение глюкозы и гликолиз в сердце через регуляцию транслокации GLUT4 [116], но при этом противодействует стимулирующему влиянию инсулина на синтез белка, ингибируя mTOR и PKB/Akt-опосредованную активацию рибосомной киназы p70S6K (p70S6 kinase) и фосфорилирование эукариотического фактора элонгации 2 [41, 119]. Инсулин, в свою очередь, также противодействует передаче сигналов АМПК. Активированная PKB/Akt может фосфорилировать АМПК и таким образом подавлять индуцированную ишемией активацию АМПК [120].

После активации инсулином mTOR–p70S6K фосфорилирует IRS-1 по остаткам серина, что приводит к его ингибированию и ухудшению передачи сигналов инсулина. АМПК действует

на инсулин путём ингибирования этой петли отрицательной обратной связи [121]. Однако здесь следует также разделить митогенные и метаболические эффекты. На кардиомиоцитах было показано, что ингибирование mTOR–p70S6K-опосредованной петли отрицательной обратной связи недостаточно для повышения чувствительности к инсулину; и в сердце, вероятно, существуют другие неизвестные пока что механизмы повышения такой чувствительности и стимуляции поглощения глюкозы под воздействием АМПК [122]. Кроме того, АМПК может напрямую стимулировать поглощение глюкозы путём фосфорилирования и инактивации AS160 [123], который является точкой пересечения между сигнальными путями инсулина и АМПК (рисунок).

ИР является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и сердечная недостаточность также может провоцировать ИР (из-за потери массы скелетных мышц и малоподвижного образа жизни, о которых мы писали выше, а также из-за гиперактивности симпатической нервной системы и ухудшения эндотелиальной функции). Таким образом, запускается порочный круг, в котором сердечная недостаточность и ИР усугубляют друг друга [38]. Также надо отметить, что, кроме всего прочего, дисфункция сердца при ожирении и сахарном диабете связана с повышенным потреблением кислорода миокардом, снижением эффективности работы сердца и повышенным окислительным стрессом [99].

Сердце обладает очень гибкой метаболической системой, оно легко приспосабливается к потреблению тех субстратов, которые есть в крови в изобилии. При физической нагрузке увеличивается производство лактата скелетными мышцами, в таких случаях сердце переключается на его использование для получения энергии [124]. В свою очередь, продолжительное голодание или кетогенная диета увеличивают уровень кетоновых тел в крови, что приводит к усиленному использованию сердцем этого источника энергии [99]. Кроме того, кетоновые тела используются сердцем в качестве источника для аэробного производства АТФ при сердечно-сосудистых заболеваниях [125]. Считается, что кетоновые тела не могут обеспечить сердце необходимым количеством энергии, однако было показано, что циклическая кетогенная диета помогает старым мышам сохранять «молодой фенотип» сердца [126]. Кетогенная диета (с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров и белков) увеличивает продолжительность жизни мышей [127]. У людей краткосрочная и среднесрочная низкокалорийная

кетогенная диета помогает бороться с избыточным весом и снижает факторы риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, однако неизвестно, какие последствия могут быть у такой диеты в долгосрочной перспективе и подобных данных пока что мало [128]. Эффект кетогенной диеты может быть опосредован подавлением передачи сигналов инсулина и пути mTOR [129].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В НЕЙРОНАХ

Проявления возрастных патологий, связанных с инсулинорезистентностью, в нейронах. Инсулин вызывает множество метаболических, синаптических, нейрональных и поведенческих эффектов в мозге. Эти эффекты влияют на пищевое поведение (ИР в мозге, вероятно, может способствовать увеличению веса [130]), периферический метаболизм и даже когнитивные способности [28, 131]. Старение, ожирение, СДII и деменция приводят к нарушениям действия инсулина в ЦНС. СДII существенно увеличивает риск нейродегенеративных деменций позднего возраста и особенно болезни Альцгеймера [40]. Кроме того, есть основания полагать, что в нейронах, наряду с миоцитами и адипоцитами, развивается индуцированная гиперинсулинемией ИР [42, 132]. Таким образом, ИР в ЦНС может быть патологическим признаком, а в некоторой степени и причиной метаболических и когнитивных дисфункций.

Наблюдается общая тенденция к снижению с возрастом модулирующих влияний предшествующего приёма пищи на активность различных областей мозга, вызванную пищевыми сигналами [133]. На пищевое поведение влияют мозговые сети, отвечающие за аппетит, гедонизм, настроение и память, они сопоставляют внешние раздражители и внутренние физиологические потребности. Исследования пищевого поведения показывают, что введение инсулина в желудочки мозга препятствует потреблению пищи и снижает массу тела. Вероятно, множество поведенческих и метаболических эффектов инсулина в мозге связано с его влиянием на систему подкрепления, гомеостатический и когнитивный контроль [28].

Нейроны чувствительны к инсулину, при этом в головном мозге, как и в поджелудочной железе, уровень экспрессии инсулиновых рецепторов намного ниже, чем в типичных инсулин-чувствительных тканях, а действие инсулина на эти органы обычно не метаболическое [131]. В частности, инсулин оказывает ней-

ротрофическое влияние на периферические нейроны [134]. ИРец экспрессируются во всех типах клеток головного мозга, но неравномерно. Наиболее высокая плотность ИРец наблюдается в обонятельной луковице, гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга (верхние области коры особенно чувствительны к инсулину), полосатом теле, мозжечке и промежуточной доле гипофиза [135–137]. В нейронах ИРец и IRS экспрессируются и в теле клетки, и на аксонах [42]. ИРец в большом количестве содержатся на пресинаптической и постсинаптической мембране [40] (особенно высока концентрация рецепторов в постсинаптической мембране [138]). Количество ИРец в головном мозге уменьшается с возрастом [139].

В нейронах основным переносчиком глюкозы является независимый от инсулина GLUT3, а в сосудах гематоэнцефалического барьера и глие – базальный переносчик GLUT1, оба обладают высоким сродством к глюкозе, что позволяет обеспечивать мозг глюкозой, даже когда её уровень в крови низкий [45]. При гипогликемии клетки глии поглощают глюкозу через GLUT1, перерабатывают её до лактата и уже этот альтернативный источник энергии транспортируют к нейронам («лактатный челнок») [140, 141]. Считается, что данный процесс запускается, когда мозгу нужно много энергии, однако его вклад в обеспечение мозга питательными веществами всё ещё не определён [40]. Помимо GLUT3, в мозге также экспрессируется регулируемый инсулином GLUT4. Считается, что GLUT4 есть в тех областях мозга, которые отвечают за когнитивные способности (передний мозг, гиппокамп, миндалина, кора головного мозга и мозжечок [142]), так как в таких областях требуется большой приток глюкозы из-за высокой метаболической потребности, развивающейся при обучении [40].

Циркулирующий в крови инсулин связывается с рецепторами на эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, откуда он далее транспортируется в интерстициальную жидкость головного мозга [143]. При ИР снижается активность транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер, также на транспорт инсулина влияют сахарный диабет, ожирение, воспаление, гликемия и уровни циркулирующих в крови триглицеридов [40]. Инсулин связывается со своими многочисленными рецепторами, расположенными в разных отделах головного мозга, в том числе обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине и др. [28]. После связывания со своим рецептором, как и в периферических тканях, инсулин индуцирует тирозинки-

назную активность, вследствие чего происходит аутофосфорилирование рецептора, а также фосфорилирование тирозиновых остатков IRS. IRS-1 и IRS-2 активируют метаболический и митогенный сигнальные пути. Обе формы IRS экспрессируются в нейронах и в астроцитах [40]. ИР в нейронах может развиваться через гиперинсулинемию и нарушение PKB/Akt-пути [132]. Снижение передачи сигналов PKB/Akt является общим признаком нейрональной дисфункции. Существует гипотеза, согласно которой ИР ускоряет появление дисфункции нейронов, не позволяя им реагировать на нейротрофическое действие инсулина и делая их более восприимчивыми к различным повреждающим стимулам [42].

Так как исследований, посвящённых ИР нейронов, очень мало, ещё многое в этой области непонятно. Очень сложно разделить ИР в нейронах и в глии [42]. Глия может оказывать значительное влияние на ИР нейронов.

Другие возрастные метаболические нарушения в нейронах. Если для развития мышц важен только mTORC1, то для развития мозга важны оба комплекса [37]. mTOR участвует в самых разных процессах в мозге, например, в нейронном контроле питания, а дисфункция пути mTOR может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний, аутизму и эпилепсии [144].

АМПК является крайне важным метаболическим датчиком в ЦНС. В мозге она активируется в условиях нехватки энергии, вызванных гипоксией, голоданием и ишемическим инсультом. АМПК участвует в регуляции энергетического баланса не только отдельных клеток (автономная регуляция), она также может оказывать влияние на пищевое поведение через гипоталамус (системная регуляция), так как её активацию могут вызывать не только физиологические стимулы, но и гормональные сигналы. Системная регуляция работает в том числе и у беспозвоночных; например, тканеспецифичная нейрональная активация АМПК у дрозофилы не только индуцирует аутофагию в мозге, но и улучшает гомеостаз тканей кишечника [5]. Действие АМПК направлено на защиту клеток мозга от нехватки энергии, однако избыточная или чрезмерная её активация может приводить к негативным последствиям [31, 145]. Некорректная регуляция АМПК связана с такими заболеваниями головного мозга, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и инсульт [146]. Одним из метаболических эффектов АМПК в мозге может быть её свойство способствовать экспрессии GLUT4 или GLUT1

[117, 147], за счёт чего увеличиваются скорость утилизации глюкозы и продукция АТФ.

Как и в случае с мышцами, для нервных клеток важен метаболизм аминокислот. Например, незаменимая аминокислота триптофан является единственным предшественником серотонина. Метаболизм этой аминокислоты может иметь большое значение для пожилых людей, даже несмотря на то, что для синтеза белка используется менее 1% пищевого триптофана [148]. Потребление этой аминокислоты является яркой иллюстрацией тесной связи мышечной и нервной систем. Умеренные физические упражнения стимулируют метаболизм триптофана, потому что мышцы активно используют аминокислоты с разветвлённой цепью, вследствие чего он становится более доступным для мозга [75]. Регулярные упражнения на выносливость могут быть рекомендованы даже лицам с депрессивными расстройствами, так как они вызывают увеличение экспрессии кинуренин-аминотрансферазы в скелетных мышцах, что переключает метаболизм кинуренина на производство кинурениновой кислоты, которая не проходит через гематоэнцефалический барьер. Это предотвращает нарушение нервной пластичности. Что же касается ограничения энергии, то оно, напротив, приводит к низкому уровню триптофана, а это влечёт за собой нарушения в метаболизме серотонина [149]. Одной только диетой с высоким содержанием белка нельзя получить больше триптофана, так как в этом случае его доступность для мозга окажется парадоксальным образом сниженной из-за конкуренции с другими крупными нейтральными аминокислотами за транспорт через гематоэнцефалический барьер [148]. Таким образом, высокое потребление белка без тренировок ограничивает доступность триптофана, что может дополнительно влиять на синтез серотонина и нарушать познавательные способности, память, настроение и сон, а это, в конечном итоге, увеличивает риск развития деменции [148].

Возрастная потеря нейронов. Количество нервных клеток, как и мышечных волокон, уменьшается с возрастом. Более того, потеря мышечных волокон связана с потерей иннервирующих их моторных нейронов [43]. Несмотря на постоянную гибель нейронов, заметным сокращением их числа становится только в поздние возрастные периоды, когда начинают проявляться функциональные нарушения [150]. В вентральных корешках спинного мозга у человека обнаруживается уменьшение не только количества миелинизированных нервных волокон, но и их диаметра [151, 152]. Уменьшение количества миелинизированных волокон со-

ставляет около 5% за десятилетие [151]. Количество двигательных нейронов в пояснично-крестцовых сегментах спинного мозга здоровых людей после 60 лет может составлять примерно 50% от этого показателя в молодом и среднем возрасте [153]. Возрастная потеря нейронов происходит также в отдельных ганглиях (например, в вестибулярном ганглии [154, 155]) и в разных отделах головного мозга (например, в гиппокампе [156], в стволе мозга и мозжечке [155], в коре больших полушарий [157, 158], в миндалевидном теле [159] и в таламусе [160]). В опытах на крысах было установлено, что прогрессирующая потеря нейронов во всех структурах начинается не в позднем возрасте, а после 3 мес. жизни, когда происходит завершение подросткового периода у крыс [150].

Надо отметить, что в разных отделах головного мозга потери различаются: какие-то из них почти не теряют клетки, в то время как в других такие потери могут быть весьма большими. Довольно часто встречаются работы, в которых сообщается о том, что у людей и животных без нейродегенеративных заболеваний возрастная потеря нейронов преувеличена, а уменьшение объёма тех или иных отделов может происходить лишь из-за сокращения числа отростков нервных клеток и межклеточных контактов [161–164]. В некоторых работах даже сообщается, что с возрастом погибает гораздо больше глиальных клеток, чем нервных [165], однако в других исследованиях обнаруживают, что глиальных клеток с возрастом может стать больше [166]. Методическая сложность количественной оценки, а также сложность устройства мозга и необходимость сравнения лишь данных поперечных исследований (а в случае с людьми – ещё и недостаточно большие выборки), вероятно, пока не позволяют определить очень точно, как всё-таки меняется количество нейронов и глиальных клеток в мозге. Однако даже если падает количество нейронов лишь в некоторых отделах и частях мозга, то это всё равно нарушает его работу и способствует развитию когнитивных нарушений.

О КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ ПОСТМИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Хотелось бы также кратко коснуться геронтологических исследований метаболических процессов в экспериментах на культивируемых клетках. Существует несколько моделей клеточного старения, и все они имеют свои преимущества и недостатки. На наш взгляд, моделирова-

ние клеточного старения, при котором изучают так называемые «сенесцентные» клетки (модель Хейфлика [167] и модель стресс-индуцированного преждевременного старения [168]), крайне полезно для изучения старения клеток организма, способных к пролиферации и обновлению в течение всей жизни организма. К ним применима концепция Campisi [169] о том, что клетки переходят в сенесцентное состояние, чтобы не стать раковыми. Высокодифференцированные нейроны и миоциты во взрослом организме не способны делиться и не превращаются в раковые, поэтому для моделирования их старения должна, вероятно, существовать другая модель. Считается, что старение таких тканей можно изучать с помощью модели хронологического старения (преимущественно на дрожжах) или «стационарного» старения применительно к клеткам животных или человека [9, 14, 170–173], которое изучается в течение долгого времени в нашей лаборатории. Хронологическое старение подразумевает остановку пролиферации тем или иным способом и последующее определение выживаемости клеток при длительном их пребывании в стационарной фазе. Конечно же, у такого подхода очень много недостатков, но лучший вариант пока не придуман, и, кроме того, с помощью этих моделей действительно получают данные [15–17], соответствующие данным на животных. Наиболее адекватными, на наш взгляд, станут такие модели, в которых будут использованы клетки животных и человека с вызванной у них терминальной дифференцировкой, хотя это потребует больших финансовых затрат. Таким образом, сенесцентные клетки могут влиять на выживаемость высокодифференцированных клеток, но последние стареют, вероятно, не так, как первые, хотя общие черты, скорее всего, будут прослеживаться. Для высокодифференцированных клеток большое значение имеет аутофагия, так как обновление компонентов клетки возможно только за счёт неё [77, 174]. Популяция же делящихся клеток может избегать накопления дефектов, которые появляются со временем в постмитотических дифференцированных клетках, за счёт замены накопивших повреждения старых клеток новыми (как, например, в эпителии кишечника). Видимо, с этим и связан тот факт, что липофусцин наиболее заметно откладывается в постмитотических высокодифференцированных клетках – нервных и мышечных [175], но не в активно пролиферирующих (исключение составляют клетки кожи). Однако в случае со скелетными мышцами обнаруживается, что пролиферирующим сателлитным клеткам мышц также нужна аутофагия (о чём уже

было сказано выше), что может свидетельствовать о некотором сходстве процессов деградации клеток в моделях пролиферативного и хронологического/стационарного старения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё изложенное выше тем не менее ничего не говорит нам о том, что первично — нарушения в самих постмитотических клетках или нарушения в окружении этих клеток и приносящих кровь сосудах. Влияние на нейроны и миоциты могут оказывать сенесцентные клетки из окружающих обновляющихся тканей. Проблемы могут возникать в органах, состоящих из постмитотических клеток, вторично: из-за атеросклероза сосудов нарушается кровоснабжение мозга, из-за кальцификации — перфузия скелетных мышц [176] и т.п. Известно, что нарушение кровообращения головного мозга является фактором, предрасполагающим к развитию болезни Альцгеймера [177]. Кровообращение в мышцах ухудшается с возрастом, а именно: нарушается способность сосудов расширяться. Это может происходить по разным причинам:

нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, увеличение жёсткости сосудов, избыточное влияние симпатической нервной системы, изменения метаболического или миогенного контроля, снижение эффективности насоса скелетных мышц [178]. Понять, что первично, а что вторично, и установить причинно-следственные связи очень сложно. Судя по всему, все эти нарушения связаны между собой и могут развиваться параллельно. Нам кажется, что рассмотренные в настоящем обзоре геронтологические аспекты возникновения ИР и её последствий являются хорошей иллюстрацией очень сложного характера взаимосвязи различных возрастных метаболических нарушений.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-14-50394.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Работа выполнена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCay, C. M., Crowell, M. F., and Maynard, L. A. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size, *J. Nutr.*, **10**, 63-79, doi: 10.1093/jn/10.1.63.
2. Lane, M. A., Ingram, D. K., and Roth, G. S. (1997) Beyond the rodent model: calorie restriction in rhesus monkeys, *Age*, **20**, 45-56, doi: 10.1007/s11357-997-0004-2.
3. Martin-Montalvo, A., Mercken, E. M., Mitchell, S. J., Palacios, H. H., Mote, P. L., et al. (2013) Metformin improves healthspan and lifespan in mice, *Nat. Commun.*, **4**, 2192, doi: 10.1038/ncomms3192.
4. Colman, R. J., Beasley, T. M., Kemnitz, J. W., Johnson, S. C., Weindruch, R., and Anderson, R. M. (2014) Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys, *Nat. Commun.*, **5**, 3557, doi: 10.1038/ncomms4557.
5. Ulgherait, M., Rana, A., Rera, M., Graniel, J., and Walker, D. W. (2014) AMPK modulates tissue and organismal aging in a non-cell-autonomous manner, *Cell Rep.*, **8**, 1767-1780, doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.006.
6. Cokorinos, E. C., Delmore, J., Reyes, A. R., Albuquerque, B., Kjøbsted, R., et al. (2017) Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non-human primates and mice, *Cell Metab.*, **25**, 1147-1159, doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.010.
7. Amara, C. E., Shankland, E. G., Jubrias, S. A., Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J., and Conley, K. E. (2007) Mild mitochondrial uncoupling impacts cellular aging in human muscles *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 1057-1062, doi: 10.1073/pnas.0610131104.
8. Mookerjee, S. A., Divakaruni, A. S., Jastroch, M., and Brand, M. D. (2010) Mitochondrial uncoupling and lifespan, *Mech. Ageing Dev.*, **131**, 463-472, doi: 10.1016/j.mad.2010.03.010.
9. Leontieva, O. V., and Blagosklonny, M. V. (2011) Yeast-like chronological senescence in mammalian cells: phenomenon, mechanism and pharmacological suppression, *Ageing (Albany N.Y.)*, **3**, 1078-1091, doi: 10.18632/aging.100402.
10. Morgunova, G. V., Klebanov, A. A., Marotta, F., and Khokhlov, A. N. (2017) Culture medium pH and stationary phase/chronological aging of different cells, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **72**, 47-51, doi: 10.3103/S0096392517020109.
11. Khokhlov, A. N. (2018) Cell kinetic approaches to the search for anti-aging drugs: Thirty years after, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **73**, 185-190, doi: 10.3103/S0096392518040041.
12. Khokhlov, A. N., Morgunova, G. V., and Klebanov, A. A. (2019) Demographic approaches to the study of aging on cell cultures, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **74**, 262-267, doi: 10.3103/S0096392519040060.
13. Sampaio-Marques, B., Burhans, W. C., and Ludovico, P. (2019) In *Yeasts in biotechnology and human health. Progress in molecular and subcellular biology* (Sá-Correia I., ed.) Vol. 58, Springer, Cham, pp. 217-242.
14. Yang, Y., Santos, A. L., Xu, L., Lotton, C., Taddei, F., and Lindner, A. B. (2019) Temporal scaling of aging as an adaptive strategy of *Escherichia coli*, *Sci. Adv.*, **5**, eaaw2069, doi: 10.1126/sciadv.aaw2069.
15. Powers, R. W., Kaeberlein, M., Caldwell, S. D., Kennedy, B. K., and Fields, S. (2006) Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling, *Genes Dev.*, **20**, 174-184, doi: 10.1101/gad.1381406.
16. Alvers, A. L., Wood, M. S., Hu, D., Kaywell, A. C., Dunn, Jr, W. A., and Aris, J. P. (2009) Autophagy is required for

- extension of yeast chronological life span by rapamycin, *Autophagy*, **5**, 847-849, doi: 10.4161/auto.8824.
17. Wierman, M. B., Maqani, N., Strickler, E., Li, M., and Smith, J. S. (2017) Caloric restriction extends yeast chronological lifespan by optimizing the Snf1 (AMPK) signaling pathway, *Mol. Cell Biol.*, **37**, e00562-16, doi: 10.1128/MCB.00562-16.
 18. Krejčí, A. (2012) Metabolic sensors and their interplay with cell signalling and transcription, *Biochem. Soc. Trans.*, **40**, 311-323, doi: 10.1042/BST20110767.
 19. Sperling, M. A., Ganguli, S., Leslie, N., and Landt, K. (1984) Fetal-perinatal catecholamine secretion: role in perinatal glucose homeostasis, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **247**, E69-E74, doi: 10.1152/ajpendo.1984.247.1.E69.
 20. Hellström, A., Ley, D., Hansen-Pupp, I., Hallberg, B., Ramenghi, L. A., et al. (2016) Role of insulinlike growth factor 1 in fetal development and in the early postnatal life of premature infants, *Am. J. Perinatol.*, **33**, 1067-1071, doi: 10.1055/s-0036-1586109.
 21. Jousse, C., Parry, L., Lambert-Langlais, S., Maurin, A. C., Averous, J., et al. (2011) Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome, *FASEB J.*, **25**, 3271-3278, doi: 10.1096/fj.11-181792.
 22. Li, Y., Jaddoe, V. W., Qi, L., He, Y., Wang, D., et al. (2011) Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of metabolic syndrome in adulthood, *Diabetes Care*, **34**, 1014-1018, doi: 10.2337/dc10-2039.
 23. Marciniak, A., Patro-Małyszka, J., Kimber-Trojnar, Ż., Marciniak, B., Oleszczuk, J., and Leszczyńska-Gorzela, B. (2017) Fetal programming of the metabolic syndrome, *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, **56**, 133-138, doi: 10.1016/j.tjog.2017.01.001.
 24. Zabuga, O. G., and Vaiserman, A. M. (2017) Malnutrition in early life and risk of type 2 diabetes: theoretical framework and epidemiological evidence, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **72**, 37-46, doi: 10.3103/S0096392517020067.
 25. Vaiserman, A. M. (2018) Birth weight predicts aging trajectory: a hypothesis, *Mech. Ageing Dev.*, **173**, 61-70, doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
 26. Yan, S., Hou, W., Wu, H., Jiang, W., Li, Y., et al. (2020) Prenatal exposure to the Chinese famine and the risk of metabolic syndrome in adulthood across consecutive generations, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **74**, 1229-1236, doi: 10.1038/s41430-020-0561-3.
 27. Vogt, M. C., Paeger, L., Hess, S., Steculorum, S. M., Awazawa, M., et al. (2014) Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding, *Cell*, **156**, 495-509, doi: 10.1016/j.cell.2014.01.008.
 28. Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., and Häring, H. U. (2016) Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans, *Physiol. Rev.*, **96**, 1169-1209, doi: 10.1152/physrev.00032.2015.
 29. Hardie, D. G., Schaffer, B. E., and Brunet, A. (2016) AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs, *Trends Cell Biol.*, **26**, 190-201, doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.013.
 30. Jeon, S. M. (2016) Regulation and function of AMPK in physiology and diseases, *Exp. Mol. Med.*, **48**, e245, doi: 10.1038/emm.2016.81.
 31. Morgunova, G. V., and Klebanov, A. A. (2019) Age-related AMP-activated protein kinase alterations: from cellular energetics to longevity, *Cell Biochem. Funct.*, **37**, 169-176, doi: 10.1002/cbf.3384.
 32. González, A., and Hall, M. N. (2017) Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals, *EMBO J.*, **36**, 397-408, doi: 10.15252/embj.201696010.
 33. Sarbassov, D. D., Ali, S. M., and Sabatini, D. M. (2005) Growing roles for the mTOR pathway, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **17**, 596-603, doi: 10.1016/j.ccb.2005.09.009.
 34. Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., et al. (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice, *Nature*, **460**, 392-395, doi: 10.1038/nature08221.
 35. Bjedov, I., Toivonen, J. M., Kerr, F., Slack, C., Jacobson, J., et al. (2010) Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*, *Cell Metab.*, **11**, 35-46, doi: 10.1016/j.cmet.2009.11.010.
 36. Robida-Stubbs, S., Glover-Cutter, K., Lamming, D. W., Mizunuma, M., Narasimhan, S. D., et al. (2012) TOR signaling and rapamycin influence longevity by regulating SKN-1/Nrf and DAF-16/FoxO, *Cell Metab.*, **15**, 713-724, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.007.
 37. Saxton, R. A., and Sabatini, D. M. (2017) mTOR signaling in growth, metabolism, and disease, *Cell*, **168**, 960-976, doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
 38. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., and Zuñiga, F. A. (2018) Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease, *Cardiovasc. Diabetol.*, **17**, 122, doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
 39. Petersen, M. C., and Shulman, G. I. (2018) Mechanisms of insulin action and insulin resistance, *Physiol. Rev.*, **98**, 2133-2223, doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
 40. Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., et al. (2018) Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums, *Nat. Rev. Neurol.*, **14**, 168-181, doi: 10.1038/nrneuro.2017.185.
 41. Bertrand, L., Horman, S., Beauloye, C., and Vanoverschelde, J. L. (2008) Insulin signalling in the heart, *Cardiovasc. Res.*, **79**, 238-248, doi: 10.1093/cvr/cvn093.
 42. Kim, B., and Feldman, E. L. (2012) Insulin resistance in the nervous system, *Trends Endocrinol. Metab.*, **23**, 133-141, doi: 10.1016/j.tem.2011.12.004.
 43. Vandervoort, A. A. (2002) Aging of the human neuromuscular system, *Muscle Nerve*, **25**, 17-25, doi: 10.1002/mus.1215.
 44. Frontera, W. R., and Ochala, J. (2015) Skeletal muscle: a brief review of structure and function, *Calcif. Tissue Int.*, **96**, 183-195, doi: 10.1007/s00223-014-9915-y.
 45. Wilcox, G. (2005) Insulin and insulin resistance, *Clin. Biochem. Rev.*, **26**, 19-39.
 46. Stenvers, D. J., Scheer, F. A., Schrauwen, P., la Fleur, S. E., and Kalsbeek, A. (2019) Circadian clocks and insulin resistance, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **15**, 75-89, doi: 10.1152/physrev.00032.2015.
 47. Chavez, J. A., and Summers, S. A. (2012) A ceramide-centric view of insulin resistance, *Cell Metab.*, **15**, 585-594, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.002.
 48. Muoio, D. M., and Neuffer, P. D. (2012) Lipid-induced mitochondrial stress and insulin action in muscle, *Cell Metab.*, **15**, 595-605, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.010.
 49. Bouzakri, K., Zachrisson, A., Al-Khalili, L., Zhang, B. B., Koistinen, H. A., et al. (2006) siRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle, *Cell Metab.*, **4**, 89-96, doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.008.
 50. Huang, C., Thirone, A. C., Huang, X., and Klip, A. (2005) Differential contribution of insulin receptor substrates 1 versus 2 to insulin signaling and glucose uptake in I6 myotubes, *J. Biol. Chem.*, **280**, 19426-19435, doi: 10.1074/jbc.M412317200.
 51. Latva-Rasku, A., Honka, M. J., Stančáková, A., Koistinen, H. A., Kuusisto, J., et al. (2018) A partial loss-of-function variant in *AKT2* is associated with reduced

- insulin-mediated glucose uptake in multiple insulin-sensitive tissues: a genotype-based call-back positron emission tomography study, *Diabetes*, **67**, 334-342, doi: 10.2337/db17-1142.
52. Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M. E., et al. (2000) Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle, *J. Clin. Invest.*, **105**, 311-320, doi: 10.1172/JCI17535.
 53. Unger, R. H. (2003) Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome, *Endocrinology*, **144**, 5159-5165, doi: 10.1210/en.2003-0870.
 54. Reppert, S. M., and Weaver, D. R. (2002) Coordination of circadian timing in mammals, *Nature*, **418**, 935-941, doi: 10.1038/nature00965.
 55. Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010) The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks, *Annu. Rev. Physiol.*, **72**, 517-549, doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821.
 56. Yamanaka, Y., Honma, S., and Honma, K. I. (2008) Scheduled exposures to a novel environment with a running-wheel differentially accelerate re-entrainment of mice peripheral clocks to new light-dark cycles, *Genes Cells*, **13**, 497-507, doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01183.x.
 57. Wolff, G., and Esser, K. A. (2012) Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **44**, 1663-1670, doi: 10.1249/MSS.0b013e318255cf4c.
 58. Hawke, T. J., and Garry, D. J. (2001) Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology, *J. Appl. Physiol.*, **91**, 534-551, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.534.
 59. Campanario, S., Ramírez-Pardo, I., Hong, X., Isern, J., and Muñoz-Cánoves, P. (2021) Assessing autophagy in muscle stem cells, *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 620409, doi: 10.3389/fcell.2020.620409.
 60. Srikanthan, P., and Karlamangla, A. S. (2011) Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 2898-2903, doi: 10.1210/jc.2011-0435.
 61. Brito, E. C., Lyssenko, V., Renström, F., Berglund, G., Nilsson, P. M., et al. (2009) Previously associated type 2 diabetes variants may interact with physical activity to modify the risk of impaired glucose regulation and type 2 diabetes: a study of 16,003 Swedish adults, *Diabetes*, **58**, 1411-1418, doi: 10.2337/db08-1623.
 62. Waller, K., Kaprio, J., Lehtovirta, M., Silventoinen, K., Koskenvuo, M., and Kujala, U. M. (2010) Leisure-time physical activity and type 2 diabetes during a 28 year follow-up in twins, *Diabetologia*, **53**, 2531-2537, doi: 10.1007/s00125-010-1875-9.
 63. InterAct Consortium (2012) Physical activity reduces the risk of incident type 2 diabetes in general and in abdominally lean and obese men and women: the EPIC-InterAct Study, *Diabetologia*, **55**, 1944-1952, doi: 10.1007/s00125-012-2532-2.
 64. Kujala, U. M., Mäkinen, V. P., Heinonen, I., Soinen, P., Kangas, A. J., et al. (2013) Long-term leisure-time physical activity and serum metabolome, *Circulation*, **127**, 340-348, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105551.
 65. DiMenna, F. J., and Arad, A. D. (2018) Exercise as 'precision medicine' for insulin resistance and its progression to type 2 diabetes: a research review, *BMC Sports Sci. Med. Rehabilitation*, **10**, 21, doi: 10.1186/s13102-018-0110-8.
 66. Zanuso, S., Sacchetti, M., Sundberg, C. J., Orlando, G., Benvenuti, P., and Balducci, S. (2017) Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence, *Br. J. Sports Med.*, **51**, 1533-1538, doi: 10.1136/bjsports-2016-096724.
 67. Jarvie, J. L., Pandey, A., Ayers, C. R., McGavock, J. M., Sénéchal, M., et al. (2019) Aerobic fitness and adherence to guideline-recommended minimum physical activity among ambulatory patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **42**, 1333-1339, doi: 10.2337/dc18-2634.
 68. Yang, D., Yang, Y., Li, Y., and Han, R. (2019) Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation, *Ann. Nutr. Metab.*, **74**, 313-321, doi: 10.1159/000500110.
 69. Volaklis, K. A., Halle, M., and Meisinger, C. (2015) Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review, *Eur. J. Intern. Med.*, **26**, 303-310, doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.013.
 70. Kraschnewski, J. L., Sciamanna, C. N., Poger, J. M., Rovniak, L. S., Lehman, E. B., et al. (2016) Is strength training associated with mortality benefits? A 15 year cohort study of US older adults, *Prev. Med.*, **87**, 121-127, doi: 10.1016/j.ypmed.2016.02.038.
 71. Atlantis, E., Martin, S. A., Haren, M. T., Taylor, A. W., and Wittert, G. A. (2009) Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome, *Metabolism*, **58**, 1013-1022, doi: 10.1016/j.metabol.2009.02.027.
 72. Kim, G., Lee, S. E., Jun, J. E., Lee, Y. B., Ahn, J., et al. (2018) Increase in relative skeletal muscle mass over time and its inverse association with metabolic syndrome development: a 7-year retrospective cohort study, *Cardiovasc. Diabetol.*, **17**, 23, doi: 10.1186/s12933-018-0659-2.
 73. Nomura, K., Eto, M., Ogawa, S., Kojima, T., Iijima, K., et al. (2020) Association between low muscle mass and metabolic syndrome in elderly Japanese women, *PLoS One*, **15**, e0243242, doi: 10.1371/journal.pone.0243242.
 74. Srikanthan, P., Hevener, A. L., and Karlamangla, A. S. (2010) Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III, *PLoS One*, **5**, e10805, doi: 10.1371/journal.pone.0010805.
 75. Strasser, B., and Fuchs, D. (2015) Role of physical activity and diet on mood, behavior, and cognition, *Neurol. Psychol. Brain Res.*, **21**, 118-126, doi: 10.1016/j.npbr.2015.07.002.
 76. McLeod, M., Breen, L., Hamilton, D. L., and Philp, A. (2016) Live strong and prosper: the importance of skeletal muscle strength for healthy ageing, *Biogerontology*, **17**, 497-510, doi: 10.1007/s10522-015-9631-7.
 77. De Mario, A., Gherardi, G., Rizzuto, R., and Mammucari, C. (2021) Skeletal muscle mitochondria in health and disease, *Cell Calcium*, **94**, 102357, doi: 10.1016/j.ceca.2021.102357.
 78. Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M., et al. (2006) The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **61**, 1059-1064, doi: 10.1093/gerona/61.10.1059.
 79. Qiang, W., Weiqiang, K., Qing, Z., Pengju, Z., and Yi, L. (2007) Aging impairs insulin-stimulated glucose uptake in rat skeletal muscle via suppressing AMPK α , *Exp. Mol. Med.*, **39**, 535-543, doi: 10.1038/emmm.2007.59.
 80. Salminen, A., and Kaarniranta, K. (2012) AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network, *Ageing Res. Rev.*, **11**, 230-241, doi: 10.1016/j.arr.2011.12.005.
 81. Lai, Y. C., Kviklyte, S., Vertommen, D., Lantier, L., Foretz, M., et al. (2014) A small-molecule benzimidazole derivative that potently activates AMPK to increase glucose transport in skeletal muscle: comparison with effects of contraction and other AMPK activators, *Biochem. J.*, **460**, 363-375, doi: 10.1042/BJ20131673.

82. Bentzinger, C. F., Romanino, K., Cloëtta, D., Lin, S., Mascarenhas, J. B., et al. (2008) Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy, *Cell Metab.*, **8**, 411-424, doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.002.
83. Risson, V., Mazelin, L., Roceri, M., Sanchez, H., Moncollin, V., et al. (2009) Muscle inactivation of mTOR causes metabolic and dystrophin defects leading to severe myopathy, *J. Cell Biol.*, **187**, 859-874, doi: 10.1083/jcb.200903131.
84. Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., et al. (2001) Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy *in vivo*, *Nat. Cell Biol.*, **3**, 1014-1019, doi: 10.1038/ncb1101-1014.
85. Castets, P., Lin, S., Rion, N., Di Fulvio, S., Romanino, K., Guridi, M., et al. (2013) Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy, *Cell Metab.*, **17**, 731-744, doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.015.
86. Drummond, M. J., Fry, C. S., Glynn, E. L., Dreyer, H. C., Dhanani, S., et al. (2009) Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis, *J. Physiol.*, **587**, 1535-1546, doi: 10.1113/jphysiol.2008.163816.
87. Dickinson, J. M., Fry, C. S., Drummond, M. J., Gundermann, D. M., Walker, D. K., et al. (2011) Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids, *J. Nutr.*, **141**, 856-862, doi: 10.3945/jn.111.139485.
88. Mazzilli, K. M., Matthews, C. E., Salerno, E. A., and Moore, S. C. (2019) Weight training and risk of 10 common types of cancer, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **51**, 1845-1851, doi: 10.1249/MSS.0000000000001987.
89. Rezende, L. F., Lee, D. H., Keum, N., Wu, K., Eluf-Neto, J., et al. (2020) Resistance training and total and site-specific cancer risk: a prospective cohort study of 33,787 US men, *Br. J. Cancer*, **123**, 666-672, doi: 10.1038/s41416-020-0921-8.
90. Olesen, A. T., Malchow-Møller, L., Bendixen, R. D., Kjær, M., Svensson, R. B., et al. (2021) Age-related myofiber atrophy in old mice is reversed by ten weeks voluntary high-resistance wheel running, *Exp. Gerontol.*, **143**, 111150, doi: /10.1016/j.exger.2020.111150.
91. Аршавский И. А. (1982) *Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. Основы негентропийной теории онтогенеза*. Наука, Москва, 270 с.
92. Kurismaa, A. (2021) The negentropic theory of ontogeny: a new model of eutherian life history transitions? *Biosemiotics*, doi: 10.1007/s12304-021-09408-0.
93. Palla, A. R., Ravichandran, M., Wang, Y. X., Alexandrova, L., Yang, A. V., et al. (2021) Inhibition of prostaglandin-degrading enzyme 15-PGDH rejuvenates aged muscle mass and strength, *Science*, **371**, eabc8059, doi: 10.1126/science.abc8059.
94. Churchward-Venne, T. A., Holwerda, A. M., Phillips, S. M., and van Loon, L. J. (2016) What is the optimal amount of protein to support post-exercise skeletal muscle reconditioning in the older adult? *Sports Med.*, **46**, 1205-1212, doi: 10.1007/s40279-016-0504-2.
95. Dickinson, J. M., Gundermann, D. M., Walker, D. K., Reidy, P. T., Borack, M. S., et al. (2014) Leucine-enriched amino acid ingestion after resistance exercise prolongs myofibrillar protein synthesis and amino acid transporter expression in older men, *J. Nutr.*, **144**, 1694-1702, doi: 10.3945/jn.114.198671.
96. Leenders, M., and van Loon, L. J. (2011) Leucine as a pharmacconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes, *Nutr. Rev.*, **69**, 675-689, doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00443.x.
97. Wall, B. T., Hamer, H. M., de Lange, A., Kiskini, A., Groen, B. B., Senden, J. M., et al. (2013) Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men, *Clin. Nutr.*, **32**, 412-419, doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.002.
98. Rennie, M., and Wilkes, E. A. (2005) Maintenance of the musculoskeletal mass by control of protein turnover: the concept of anabolic resistance and its relevance to the transplant recipient, *Ann. Transplant.*, **10**, 31-34.
99. Kolwicz, Jr., S. C., Purohit, S., and Tian, R. (2013) Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes, *Circ. Res.*, **113**, 603-616, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.
100. Schaper, J., Meiser, E., and Stämmler, G. (1985) Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts, *Circ. Res.*, **56**, 377-391, doi: 10.1161/01.RES.56.3.377.
101. Taegtmeier, H., McNulty, P., and Young, M. E. (2002) Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts, *Circulation*, **105**, 1727-1733, doi: 10.1161/01.CIR.0000012466.50373.E8.
102. Taegtmeier, H., Hems, R., and Krebs, H. A. (1980) Utilization of energy-providing substrates in the isolated working rat heart, *Biochem. J.*, **186**, 701-711, doi: 10.1042/bj1860701.
103. Henning, S. L., Wambolt, R. B., Schönekeß, B. O., Lopaschuk, G. D., and Allard, M. F. (1996) Contribution of glycogen to aerobic myocardial glucose utilization, *Circulation*, **93**, 1549-1555, doi: 10.1161/01.CIR.93.8.1549.
104. Tian, R., and Abel, E. D. (2001) Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis, *Circulation*, **103**, 2961-2966, doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2961.
105. Ginsberg, H. N., Zhang, Y. L., and Hernandez-Ono, A. (2006) Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia, *Obesity*, **14**, 41S-49S, doi: 10.1038/oby.2006.281.
106. Ramírez, E., Picatoste, B., González-Bris, A., Oteo, M., Cruz, F., et al. (2018) Sitagliptin improved glucose assimilation in detriment of fatty-acid utilization in experimental type-II diabetes: role of GLP-1 isoforms in Glut4 receptor trafficking, *Cardiovasc. Diabetol.*, **17**, 12, doi: 10.1186/s12933-017-0643-2.
107. Davidoff, A. J., Davidson, M. B., Carmody, M. W., Davis, M. E., and Ren, J. (2004) Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance: role of glucose-induced PKC activity, *Mol. Cell. Biochem.*, **262**, 155-163, doi: 10.1023/B:MCBI.0000038231.68078.4b.
108. Su, X., and Abumrad, N. A. (2009) Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction, *Trends Endocrinol. Metab.*, **20**, 72-77, doi: 10.1016/j.tem.2008.11.001.
109. D'Souza, K., Nziroera, C., and Kienesberger, P. C. (2016) Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1861**, 1513-1524, doi: 10.1016/j.bbalip.2016.02.016.
110. Szczepaniak, L. S., Victor, R. G., Orci, L., and Unger, R. H. (2007) Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America, *Circ. Res.*, **101**, 759-767, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160457.
111. Goldberg, I. J., Trent, C. M., and Schulze, P. C. (2012) Lipid metabolism and toxicity in the heart, *Cell Metab.*, **15**, 805-812, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.006.
112. Fricovsky, E. S., Suarez, J., Ihm, S. H., Scott, B. T., Suarez-Ramirez, J. A., et al. (2012) Excess protein O-GlcNAcylation and the progression of diabetic car-

- diomyopathy, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **303**, R689-R699, doi: 10.1152/ajpregu.00548.2011.
113. Liu, Y., Neumann, D., Glatz, J. F., and Luiken, J. J. (2018) Molecular mechanism of lipid-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **136**, 131-141, doi: 10.1016/j.plefa.2016.06.002.
 114. Idris, I., Gray, S., and Donnelly, R. (2001) Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes, *Diabetologia*, **44**, 659-673, doi: 10.1007/s001250051675.
 115. Schmitz-Peiffer, C., Craig, D. L., and Biden, T. J. (1999) Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate, *J. Biol. Chem.*, **274**, 24202-24210, doi: 10.1074/jbc.274.34.24202.
 116. Dolinsky, V. W., and Dyck, J. R. (2006) Role of AMP-activated protein kinase in healthy and diseased hearts, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **291**, H2557-H2569, doi: 10.1152/ajpheart.00329.2006.
 117. Dyck, J. R., and Lopaschuk, G. D. (2006) AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally? *J. Physiol.*, **574**, 95-112, doi: 10.1113/jphysiol.2006.109389.
 118. Towler, M. C., and Hardie, D. G. (2007) AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling, *Circ. Res.*, **100**, 328-341, doi: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.
 119. Chan, A. Y., Soltys, C. L. M., Young, M. E., Proud, C. G., and Dyck, J. R. (2004) Activation of AMP-activated protein kinase inhibits protein synthesis associated with hypertrophy in the cardiac myocyte, *J. Biol. Chem.*, **279**, 32771-32779, doi: 10.1074/jbc.M403528200.
 120. Kovacic, S., Soltys, C. L. M., Barr, A. J., Shiojima, I., Walsh, K., and Dyck, J. R. (2003) Akt activity negatively regulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase in the heart, *J. Biol. Chem.*, **278**, 39422-39427, doi: 10.1074/jbc.M305371200.
 121. Takano, A., Usui, I., Haruta, T., Kawahara, J., Uno, T., et al. (2001) Mammalian target of rapamycin pathway regulates insulin signaling via subcellular redistribution of insulin receptor substrate 1 and integrates nutritional signals and metabolic signals of insulin, *Mol. Cell. Biol.*, **21**, 5050-5062, doi: 10.1128/MCB.21.15.5050-5062.2001.
 122. Ginion, A., Auquier, J., Benton, C. R., Mouton, C., Vanoverschelde, J. L., et al. (2011) Inhibition of the mTOR/p70S6K pathway is not involved in the insulin-sensitizing effect of AMPK on cardiac glucose uptake, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **301**, H469-H477, doi: 10.1152/ajpheart.00986.2010.
 123. Kramer, H. F., Witzczak, C. A., Fujii, N., Jessen, N., Taylor, E. B., et al. (2006) Distinct signals regulate AS160 phosphorylation in response to insulin, AICAR, and contraction in mouse skeletal muscle, *Diabetes*, **55**, 2067-2076, doi: 10.2337/db06-0150.
 124. Goodwin, G. W., and Taegtmeier, H. (2000) Improved energy homeostasis of the heart in the metabolic state of exercise, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **279**, H1490-H1501, doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.4.H1490.
 125. Aubert, G., Martin, O. J., Horton, J. L., Lai, L., Vega, R. B., et al. (2016) The failing heart relies on ketone bodies as a fuel, *Circulation*, **133**, 698-705, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.
 126. Newman, J. C., Covarrubias, A. J., Zhao, M., Yu, X., Gut, P., et al. (2017) Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice, *Cell Metab.*, **26**, 547-557, doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.004.
 127. Roberts, M. N., Wallace, M. A., Tomilov, A. A., Zhou, Z., Marcotte, G. R., et al. (2017) A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice, *Cell Metab.*, **26**, 539-546, doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.005.
 128. Caprio, M., Infante, M., Moriconi, E., Armani, A., Fabbri, A., et al. (2019) Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), *J. Endocrinol. Investig.*, **42**, 1365-1386, doi: 10.1007/s40618-019-01061-2.
 129. Sengupta, S., Peterson, T. R., Laplante, M., Oh, S., and Sabatini, D. M. (2010) mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing, *Nature*, **468**, 1100-1104, doi: 10.1038/nature09584.
 130. Stockhorst, U., de Fries, D., Steingrueber, H. J., and Scherbaum, W. A. (2004) Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans, *Physiol. Behav.*, **83**, 47-54, doi: 10.1016/j.physbeh.2004.07.022.
 131. Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L., and Vigneri, R. (2009) Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease, *Endocr. Rev.*, **30**, 586-623, doi: 10.1210/er.2008-0047.
 132. Kim, B., McLean, L. L., Philip, S. S., and Feldman, E. L. (2011) Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons, *Endocrinology*, **152**, 3638-3647, doi: 10.1210/en.2011-0029.
 133. Cheah, Y. S., Lee, S., Ashoor, G., Nathan, Y., Reed, L. J., et al. (2014) Ageing diminishes the modulation of human brain responses to visual food cues by meal ingestion, *Int. J. Obes.*, **38**, 1186-1192, doi: 10.1038/ijo.2013.237.
 134. Xu, Q. G., Li, X. Q., Kotecha, S. A., Cheng, C., Sun, H. S., and Zochodne, D. W. (2004) Insulin as an *in vivo* growth factor, *Exp. Neurol.*, **188**, 43-51, doi: 10.1016/j.expneurol.2004.03.008.
 135. Marks, J. L., Porte Jr, D., Stahl, W. L., and Baskin, D. G. (1990) Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by *in situ* hybridization, *Endocrinology*, **127**, 3234-3236, doi: 10.1210/endo-127-6-3234.
 136. Zhao, W., Chen, H., Xu, H., Moore, E., Meiri, N., et al. (1999) Brain insulin receptors and spatial memory: correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats, *J. Biol. Chem.*, **274**, 34893-34902, doi: 10.1074/jbc.274.49.34893.
 137. van der Heide, L. P., Ramakers, G. M., and Smidt, M. P. (2006) Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive, *Prog. Neurobiol.*, **79**, 205-221, doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.06.003.
 138. Abbott, M. A., Wells, D. G., and Fallon, J. R. (1999) The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses, *J. Neurosci.*, **19**, 7300-7308, doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-17-07300.
 139. Frölich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H. G., Engelsberger, S., Humrich, J., et al. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease, *J. Neural Transm.*, **105**, 423-438, doi: 10.1007/s007020050068.
 140. Gladden, L. B. (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium, *J. Physiol.*, **558**, 5-30, doi: 10.1113/jphysiol.2003.058701.
 141. Morgunova, G. V. (2020) Chinese hamster cells in biotechnological and gerontological research, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **75**, 199-205, doi: 10.3103/S0096392520040069.
 142. Apelt, J., Mehlhorn, G., and Schliebs, R. (1999) Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain, *J. Neurosci. Res.*, **57**, 693-705.

143. Rhea, E. M., and Banks, W. A. (2019) Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance, *Front. Neurosci.*, **13**, 521, doi: 10.3389/fnins.2019.00521.
144. Lipton, J. O., and Sahin, M. (2014) The neurology of mTOR, *Neuron*, **84**, 275-291, doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034.
145. Ramamurthy, S., and Ronnett, G. V. (2006) Developing a head for energy sensing: AMP-activated protein kinase as a multifunctional metabolic sensor in the brain, *J. Physiol.*, **574**, 85-93, doi: 10.1113/jphysiol.2006.110122.
146. Liu, Y. J., and Chern, Y. (2015) AMPK-mediated regulation of neuronal metabolism and function in brain diseases, *J. Neurogenet.*, **29**, 50-58, doi: 10.3109/01677063.2015.1067203.
147. Chen, M., Huang, N., Liu, J., Huang, J., Shi, J., and Jin, F. (2020) AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease, *Behav. Brain Res.*, **400**, 113043, doi: 10.1016/j.bbr.2020.113043.
148. Strasser, B., Volaklis, K., Fuchs, D., and Burtscher, M. (2018) Role of dietary protein and muscular fitness on longevity and aging, *Aging Dis.*, **9**, 119-132, doi: 10.14336/AD.2017.0202.
149. Strasser, B., Berger, K., and Fuchs, D. (2014) Effects of a caloric restriction weight loss diet on tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in overweight adults, *Eur. J. Nutr.*, **54**, 101-107, doi: 10.1007/s00394-014-0690-3.
150. Morterá, P., and Herculano-Houzel, S. (2012) Age-related neuronal loss in the rat brain starts at the end of adolescence, *Front. Neuroanat.*, **6**, 45, doi: 10.3389/fnana.2012.00045.
151. Kawamura, Y., Okazaki, H., O'Brien, P. C., and Dyck, P. J. (1977) Lumbar motoneurons of man: I) number and diameter histogram of alpha and gamma axons of ventral root, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **36**, 853-860, doi: 10.1097/00005072-197709000-00009.
152. Mittal, K. R., and Logmani, F. H. (1987) Age-related reduction in 8th cervical ventral nerve root myelinated fiber diameters and numbers in man, *J. Gerontol.*, **42**, 8-10, doi: 10.1093/geronj/42.1.8.
153. Tomlinson, B. E., and Irving, D. (1977) The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life, *J. Neurol. Sci.*, **34**, 213-219, doi: 10.1016/0022-510X(77)90069-7.
154. Park, J. J., Tang, Y., Lopez, I., and Ishiyama, A. (2001) Age-related change in the number of neurons in the human vestibular ganglion, *J. Comp. Neurol.*, **431**, 437-443, doi: 10.1002/1096-9861(20010319)431:4<437::AID-CNE1081>3.0.CO;2-P.
155. Allen, D., Ribeiro, L., Arshad, Q., and Seemungal, B. M. (2017) Age-related vestibular loss: current understanding and future research directions, *Front. Neurol.*, **7**, 231, doi: 10.3389/fneur.2016.00231.
156. West, M. J. (1993) Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus, *Neurobiol. Aging*, **14**, 287-293, doi: 10.1016/0197-4580(93)90113-P.
157. Devaney, K. O., and Johnson, H. A. (1980) Neuron loss in the aging visual cortex of man, *J. Gerontol.*, **35**, 836-841, doi: 10.1093/geronj/35.6.836.
158. Pakkenberg, B., and Gundersen, H. J. G. (1997) Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age, *J. Comp. Neurol.*, **384**, 312-320.
159. Mu, Q., Xie, J., Wen, Z., Weng, Y., and Shuyun, Z. (1999) A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age, *Am. J. Neuroradiol.*, **20**, 207-211.
160. Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., and Pfefferbaum, A. (2004) Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex, *Neurobiol. Aging*, **25**, 185-192, doi: 10.1016/S0197-4580(03)00044-7.
161. Peters, A., Rosene, D. L., Moss, M. B., Kemper, T. L., Abraham, C. R., et al. (1996) Neurobiological bases of age-related cognitive decline in the rhesus monkey, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **55**, 861-874, doi: 10.1097/00005072-199608000-00001.
162. Merrill, D. A., Roberts, J. A., and Tuszynski, M. H. (2000) Conservation of neuron number and size in entorhinal cortex layers II, III, and V/VI of aged primates, *J. Comp. Neurol.*, **422**, 396-401, doi: 10.1002/1096-9861(20000703)422:3<396::AID-CNE6>3.0.CO;2-R.
163. Scheff, S. W., Price, D. A., and Sparks, D. L. (2001) Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex, *Neurobiol. Aging*, **22**, 355-365, doi: 10.1016/S0197-4580(01)00222-6.
164. Freeman, S. H., Kandel, R., Cruz, L., Rozkalne, A., Newell, K., et al. (2008) Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer's disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **67**, 1205-1212, doi: 10.1097/NEN.0b013e31818fc72f.
165. Pakkenberg, B., Pelvig, D., Marner, L., Bundgaard, M. J., Gundersen, H. J. G., et al. (2003) Aging and the human neocortex, *Exp. Gerontol.*, **38**, 95-99, doi: 10.1016/S0531-5565(02)00151-1.
166. Zhang, C., Hua, T., Zhu, Z., and Luo, X. (2006) Age-related changes of structures in cerebellar cortex of cat, *J. Biosci.*, **31**, 55-60.
167. Hayflick, L., and Moorhead, P. S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585-621, doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
168. Von Zglinicki, T., Wan, T., and Miwa, S. (2021) Senescence in post-mitotic cells: a driver of aging? *Antioxid. Redox Signal.*, **34**, 308-323, doi: 10.1089/ars.2020.8048.
169. Campisi, J. (2013) Aging, cellular senescence, and cancer, *Annu. Rev. Physiol.*, **75**, 685-705, doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653.
170. Longo, V. D., and Fabrizio, P. (2011) In *Aging Research in Yeast* (Breitenbach, M., Jazwinski, S., Laun, P., eds) Springer, Dordrecht, pp. 101-121.
171. Khokhlov, A. N., Klebanov, A. A., and Morgunova, G. V. (2018) On choosing control objects in experimental gerontological research, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **73**, 59-62, doi: 10.3103/S0096392518020049.
172. Morgunova, G. V., and Klebanov, A. A. (2018) Impairment of the viability of transformed Chinese hamster cells in a nonsubcultured culture under the influence of exogenous oxidized guanoside is manifested only in the stationary phase of growth, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **73**, 124-129, doi: 10.3103/S0096392518030136.
173. Morgunova, G. V., Karmushakov, A. F., Klebanov, A. A., and Khokhlov, A. N. (2019) Studies into the effect of "mild" uncoupling with 2, 4-dinitrophenol on the growth of Chinese hamster cell culture and its subsequent dying out in the stationary phase, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **74**, 163-169, doi: 10.3103/S0096392519030088.
174. Morgunova, G. V., Klebanov, A. A., and Khokhlov, A. N. (2016) Some remarks on the relationship between autophagy, cell aging, and cell proliferation restriction, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **71**, 207-211, doi: 10.3103/S0096392516040088.
175. Moreno-García, A., Kun, A., Calero, O., Medina, M., and Calero, M. (2018) An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration, *Front. Neurosci.*, **12**, 464, doi: 10.3389/fnins.2018.00464.
176. Jeon, Y. K., Shin, M. J., Saini, S. K., Custodero, C., Aggarwal, M., et al. (2020) Vascular dysfunction as a potential culprit of sarcopenia, *Exp. Gerontol.*, **145**, 111220, doi: 10.1016/j.exger.2020.111220.

177. De la Torre, J. C. (2012) Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **32**, 553-567, doi: 10.3233/JAD-2012-120793.
178. Proctor, D. N., and Parker, B. A. (2006) Vasodilation and vascular control in contracting muscle of the aging human, *Microcirculation*, **13**, 315-327.

EFFECT OF CALORIE RESTRICTION ON AGING: THE CORRECTION OF PROBLEMS WITH NUTRIENT SENSORS IN POSTMITOTIC CELLS?

Review

G. V. Morgunova*, G. A. Shilovsky, and A. N. Khokhlov

School of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia; E-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

In the review, the role of metabolic disorders (in particular, insulin resistance) in the development of age-related diseases and in “normal” aging with an emphasis on changes in postmitotic cells of higher organisms is considered. Calorie restriction helps to prevent such metabolic disturbances, which could probably explain its ability to prolong the life of laboratory animals. Maintaining metabolic homeostasis is especially important for highly differentiated long-lived cells of the body, whose life span is comparable to life span of the whole organism. Normal functioning of these cells can be ensured only if their cytoplasm cleaning system works correctly, as well as all necessary nutrients and energy sources are available. One of the central problems in gerontology is the disruption of glucose metabolism with age, leading to related pathologies – obesity, diabetes, metabolic syndrome, etc. Skeletal muscles, along with adipose tissue, are the main consumers of insulin, so physical activity of the muscles, which supports their energy metabolism, helps to delay the onset of insulin resistance. After arising it disrupts, in particular, the metabolism of cardiomyocytes, which are surrounded with nutrient-rich environments, but do not use them to perform their functions. This contributes to the occurrence of age-related cardiovascular diseases. Metabolic pathologies also alter the nutrient sensitivity of neurons, thereby impairing the action of insulin in the central nervous system. In addition, there is evidence that insulin resistance can also develop in neurons themselves. It is assumed that the impact on nutritional sensors (e.g., AMPK) in postmitotic cells can positively affect the multicellular organism, slowing its aging and increasing life span.

Keywords: calorie restriction, metabolism, AMPK, autophagy, cardiomyocytes, myocytes, neurons