



Мальнутриция, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и саркопения — особенности сочетанной патологии

Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Первышин Н. А., Шаронова Л. А., Долгих Ю. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Первышин Н. А., Шаронова Л. А., Долгих Ю. А. Мальнутриция, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и саркопения — особенности сочетанной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 111–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-111-119

✉ Для переписки:

Курмаев Дмитрий Петрович

geriatry@mail.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Первышин Николай Александрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Одним из факторов риска развития саркопии является мальнутриция. Ухудшение энергетической ценности пищевого рациона, сбалансированности белков, жиров и углеводов, снижение белково-аминокислотного компонента питательного рациона — всё это может привести к развитию саркопии. Важную роль в процессе роста и развития мышечной ткани, в предотвращении ее деградации с возрастом играет микрофлора кишечника. Жировой гепатоз и цирроз печени также могут служить причиной развития саркопии. Проблема является актуальной и современной, и нуждается в изучении, чему и посвящен данный обзор литературы.

Ключевые слова: саркопения, старческая астения, кахексия, старение, пищеварение, желудочно-кишечный тракт, мальабсорбция, мальнутриция, цирроз печени

EDN: JFXTAU



Malnutrition, dysfunction of the gastrointestinal tract and sarcopenia — features of combined pathology

D. P. Kurmaev, S. V. Bulgakova, E. V. Treneva, N. A. Pervyshin, L. A. Sharonova, Yu. A. Dolgikh

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V., Pervyshin N. A., Sharonova L. A., Dolgikh Yu. A. Malnutrition, dysfunction of the gastrointestinal tract and sarcopenia — features of combined pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 111–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-111-119

✉ **Corresponding author:**

Dmitry P. Kurmaev

geriatry@mail.ru

Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233, SPIN: 2179-5831

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN: 9908-6292

Ekaterina V. Treneva, PhD (Medicine), associate professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252, SPIN: 3522-7865

Nikolai A. Pervyshin, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0002-9609-2725, SPIN 1484-3920

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919

Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411

Summary

One of the risk factors for the development of sarcopenia is malnutrition. Impairment of the energy value of the diet, the balance of proteins, fats and carbohydrates, a decrease in the protein-amino acid component of the nutritional diet — all this can lead to the development of sarcopenia. The intestinal microflora plays an important role in the process of growth and development of muscle tissue, in preventing its degradation with age. Fatty hepatosis and cirrhosis of the liver can also cause the development of sarcopenia. The problem is urgent and modern, and needs to be studied, which is what this literature review is dedicated to.

Keywords: sarcopenia, frailty, cachexia, aging, digestion, gastrointestinal tract, malabsorption, malnutrition, liver cirrhosis

Введение

Саркопения — это прогрессирующее генерализованное заболевание, сопровождающееся потерей силы, массы и функции скелетной мускулатуры [1]. В настоящее время это заболевание стало глобальной угрозой для здоровья лиц старших возрастных групп [2]. Фактически, заболеваемость саркопенией достигла 5–13% среди населения в возрасте 60–70 лет и 11–50% среди лиц в возрасте 80 лет и старше [3]. Старение характеризуется снижением массы скелетных мышц на 1–2% ежегодно после 50 лет, в сочетании со снижением силы на 1,5% в год, которое ускоряется до 3% ежегодно после 60 лет [4]. Принципы диагностики саркопении были обновлены Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2) [1], и Азиатской рабочей группой по саркопении (AWGS) [5].

Имеются убедительные доказательства того, что люди, страдающие саркопенией, имеют более высокий риск падений, переломов и смертности от всех причин [6]. Саркопения считается независимым фактором риска различных неблагоприятных исходов, включая остеопороз, падения, снижение сердечно-легочной функции, метаболический синдром и резистентность к инсулину, и в конечном итоге приводит к инвалидности, увеличению продолжительности пребывания в больнице, повторной госпитализации и смерти [7]. Таким образом, изучение факторов риска могло бы стать эффективным решением для выявления ранних маркеров профилактики саркопении. Однако на данный момент по-прежнему отсутствует единый эффективный терапевтический препарат, нацеленный на саркопению [8].

Упражнения с отягощениями являются основным немедикаментозным подходом к улучшению мышечной массы и функции, но пожилые пациенты часто плохо придерживаются режима тренировок [9] и не имеют достаточной физической тренированности для выполнения упражнений [10]. Увеличение потребления белка, незаменимых аминокислот и их производных, антиоксидантных добавок, полиненасыщенных жирных кислот, минералов и витамина D, по-видимому, благотворно влияет на мышечную массу и функции у пожилых людей [11, 12, 13].

Белки используются человеком для удовлетворения пластических и энергетических потребностей

организма [14]. Фактически, невозможно полноценное функционирование как организма в целом, так и отдельных органов и систем без полноценного, богатого белками пищевого рациона [1]. Для насыщения организма всеми нутриентами, включая белки, необходимо нормальное функционирование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

Важную роль в патогенезе саркопении может играть нарушенная микрофлора кишечника. Изменения состава пищевого рациона, дефицит пищевых волокон, цирроз печени, хроническая диарея, хронический запор, заболевания кишечника, дисфагия — вот спектр причин, которые могут привести к нарушению функции кишечной микрофлоры. Кроме того, практически любое хроническое заболевание и/или дисфункция ЖКТ могут привести к саркопении [16]. Однако с питанием ассоциированы и некоторые факторы риска саркопении, в том числе злоупотребление алкоголем. Так, в перекрестном популяционном исследовании, выполненном в Китае и опубликованном Zhai J. et al. (2022) обнаружено, что мужчины, которые потребляли > 25 г этанола в день, имели примерно в три раза больше шансов иметь низкую мышечную массу (ОР 3,99; 95% ДИ 1,10–17,05) или низкую силу хвата кисти (ОР 3,39; 95% ДИ 1,33–9,92), чем те, кто не пил, после многократных корректировок. Кроме того, у мужчин, употреблявших алкоголь более 4 раз в неделю, вероятность низкой мышечной массы (ОР 4,99; 95% ДИ 1,24–25,55) или низкой силы хвата (ОР 3,37; 95% ДИ 1,40–8,74) была примерно в три-пять раз выше, чем у непьющих [17]. Некоторые экспериментальные исследования на животных продемонстрировали, что употребление алкоголя подавляет синтез белков скелетных мышц [18, 19]. Действие длительного, многолетнего злоупотребления алкоголем также может проявляться развитием цирроза печени, при котором практически необратимо нарушается метаболизм и синтез белков и аминокислот [20].

Таким образом, большое количество факторов риска саркопении так или иначе связано с патологией ЖКТ, печени и кишечной микрофлоры, что будет рассмотрено подробнее в данном литературном обзоре.

Микробиота кишечника и метаболизм нутриентов

Микробное сообщество кишечника включает приблизительно 10^{14} бактерий, которые обитают в желудочно-кишечном тракте, достигая количества микробных клеток, которое значительно превышает количество клеток человеческого организма. Коллективный геном этих микроорганизмов (микробиом) содержит миллионы генов, по сравнению примерно с 20 000–25 000 генов в геноме человека. Эта микробная «фабрика» способствует широкому спектру биохимических и метаболических функций, которые человеческий организм иначе не смог бы выполнять [21]. Как показано Sonnenburg E. D. et al. (2010), в моделях на животных соотношение наиболее известных типов кишечных бактерий, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, изменяется в ответ на изменения в рационе питания. Хотя изменения в микробиоте кишечника, вызванные диетой, происходят в течение короткого периода времени (1–4 дня после перехода на другую диету), эти изменения легко обратимы [22].

Микробиом кишечника очень важен для поддержания как желудочно-кишечной, так и иммунной функции, а также имеет решающее значение для переваривания питательных веществ, что было подтверждено исследованиями на мышах без микробов [23]. Взаимодействия между микробиотой и иммунной системой хозяина многочисленны, сложны и двусторонне направлены. Иммунная система должна научиться переносить комменсальную микробиоту и соответствующим образом реагировать на патогены, а микробиота, в свою очередь, является неотъемлемой частью обучения иммунной системы правильному функционированию [24].

Нарушение энергетического равновесия приводит к увеличению веса. Исследования на мышинной модели продемонстрировали взаимосвязь между энергетическим равновесием, питанием и составом кишечного микробиома. Трансплантация кишечной микробиоты от доноров, страдающих ожирением, привела к увеличению ожирения у реципиентов по сравнению с аналогичным переносом от худых доноров. Недавние данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника влияет на усвоение питательных веществ, сбор энергии и множество метаболических путей хозяина [21, 25]. Kalliomaki M. et al. (2008) в проспективном исследовании детей от рождения до 7 лет собрали образцы кала в возрасте 6 и 12 месяцев. В этом отчете задокументировано обилие таксонов бифидобактерий и снижение доли золотистого стафилококка у детей, вес которых в возрасте 7 лет находился в пределах референсных интервалов, по сравнению с детьми с избыточным весом или ожирением. Хотя не изучались такие факторы, как диета и физическая активность, эти данные свидетельствуют о том, что различия в составе кишечной микробиоты предшествуют избыточному весу и ожирению [26]. После белкового голодания изменяется видовой состав кишечной микрофлоры. Скудное биоразнообразие просветной флоры диагностировано неоднократно у голодающих детей [27].

Dethlefsen L, Relman DA. (2012) показано, что антибиотики оказывают повсеместное влияние

на микробный состав кишечника. 5-дневный курс перорального приема ципрофлоксацина существенно уменьшил разнообразие фекального микробного сообщества. Авторы показали, что, хотя большая часть микробного сообщества восстановилась в течение 4 недель после введения ципрофлоксацина, некоторые бактерии не смогли вновь появиться даже в течение 6 месяцев после лечения антибиотиком [28].

Важные метаболические функции кишечного микробиома включают катаболизм пищевых токсинов и канцерогенов, синтез питательных микроэлементов, ферментацию неперевариваемых пищевых веществ и содействие усвоению электролитов и минералов. Кроме того, выработка короткоцепочечных жирных кислот кишечным микробиомом влияет на рост и дифференцировку энтероцитов и колоноцитов [29]. Изменения в микробиоме кишечника также ответственны за способность индивидуума накапливать энергию, что может объяснить некоторые аспекты ожирения. Различия в микробном составе кишечника и его метаболической эффективности могут быть причиной предрасположенности человека к нарушениям обмена веществ, таким как ожирение и сахарный диабет 2 типа [21].

Все больше данных свидетельствует о том, что метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, играют решающую роль во взаимодействиях хозяин–микроб [30]. Разнообразие и гомеостаз микробных сообществ кишечника играют важную роль в здоровье хозяина и метаболизме питательных веществ [31]. Метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, являются ключевыми посредниками взаимосвязи между потреблением пищи и здоровьем хозяина [32]. Например, аминокислота триптофан, предшественник серотонина и мелатонина. Животные клетки не могут синтезировать триптофан. Хотя некоторые кишечные бактерии, такие как *Escherichia coli*, могут продуцировать триптофан, о вкладе бактериального триптофана в физиологические функции организма пока не сообщалось [33]. Поэтому, как незаменимая аминокислота, триптофан в основном усваивается человеком из рациона, особенно из продуктов, богатых белком, таких как мясо, яйца, молоко и шоколад [34]. Среди 20 протеиногенных аминокислот триптофан является наиболее сложной и имеет наименьшее содержание в клетках и белках, но он играет незаменимую роль в метаболизме организма [35].

Полезные микроорганизмы, такие как бифидобактерии и лактобациллы, продуцируют биологически активные соединения, полученные из аминокислот, включая различные биогенные амины. Аминокислоты, полученные из пищевых источников белка, могут служить субстратами для биоконверсии кишечным микробиомом. Разнообразные микробные ферменты могут вносить свой вклад в метаболизм аминокислот, образуя биоактивные метаболиты в кишечнике. Один из таких классов ферментов, декарбоксилазы аминокислот, широко распространен в кишечных микробах, и эти микробные ферменты в сочетании с системами транспорта аминокислот связывают пищевые соединения

с микробным метаболизмом и передачей сигналов слизистой оболочкой кишечника [21]. Один из таких микробных сигнальных и биогенных аминов, гистамин, был идентифицирован и количественно определен во фракциях, полученных из *Lactobacillus reuteri*, обнаруженных в грудном молоке и кишечнике. Гистамин вырабатывается из L-гистидина с помощью гистидиндекарбоксилазы, которая присутствует в некоторых ферментирующих бактериях, включая пробиотические лактобациллы. Один из компонентов микробиома кишечника, *L. reuteri*, способен преобразовывать пищевой компонент, L-гистидин, в иммунорегуляторный сигнал, гистамин, который подавляет выработку провоспалительного фактора некроза опухоли через рецепторы гистамина 2 типа в кишечном эпителии [36].

Другие примеры метаболизма аминокислот, облегчаемого микробами, включают образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глутамата с помощью глутаматдекарбоксилазы [37]

Ось кишечник — мышцы

В научной литературе широкую популярность получил термин «ось кишечник — мышцы» [39]. Микробиом кишечника — это, по образному выражению Berg G. et al. (2020), целый «зверинец» бактерий, архей, грибов, вирусов и эукариотических микробов, которые живут как независимые формы жизни у людей и других млекопитающих-хозяев [40]. Микробиота, составляющая микробиом, может глубоко воздействовать на хозяина, потенциально затрагивая почти все физиологические системы [24, 41]. Кажется нелогичным, что микроорганизмы, живущие в кишечном тракте, могут регулировать такие, казалось бы, несвязанные с кишечником органы, как скелетные мышцы. Однако в обзорной статье за 2017 год Ticinesi A. et al. описали текущие исследования на животных и человеке, подтверждающие двунаправленную ось кишечник–мышцы, связанную с саркопенией [39].

Grosicki G. J. et al. (2018) сообщалось о связи между измененной кишечной микробиотой и возрастным снижением массы, силы и функции мышц [42], что подтвердило гипотезу Ticinesi A. et al. о важной роли оси кишечник–мышечной системы в патофизиологии саркопении [39]. В исследовании Ragonnaud E., Biragyn A. (2021) было установлено, что у людей после 65 летнего возраста наблюдается снижение численности и разнообразия кишечной микробиоты, особенно таксонов, которые, как считается, приносят пользу здоровью [43].

Несколько исследований подтвердили сильную связь между физическими упражнениями и фитнесом и здоровым устойчивым микробиомом, предполагая, что физические упражнения могут стимулировать рост здоровых кишечных микробов в дополнение к увеличению мышечной массы [44, 45]. Косвенные доказательства, подтверждающие пользу кишечной микробиоты для здоровья скелетных мышц, включают исследование, в ходе которого были взяты образцы кала у пожилых людей (в возрасте 70–85 лет) с высокой физической активностью и образцы у соответствующих возрасту взрослых

и производство путресцина из орнитина [21]. Идентификация этих бактериальных биоактивных метаболитов и их соответствующих механизмов действия в отношении иммуномодуляции может привести к улучшению противовоспалительных стратегий при хронических иммуноопосредованных заболеваниях. Такие противовоспалительные аминокислотные метаболиты могут ослаблять патологические процессы при ожирении и диабете [21]. Huey S. L. et al. (2020) исследован микробиом кишечника малавийских близнецов, у одного из которых был диагностирован квашиоркор. При пересадке микрофлоры от близнецов стерильным мышам, выявили изменение кишечной микробиоты, и развитие квашиоркора в эксперименте на мышах. У мышей с квашиоркором выявили увеличение представителей протеебактерий, особенно *Bilophila wadsworthia*, которые вызывали системное воспаление при отсутствии специфических патогенов [38].

с низкой физической активностью и затем фекалии скармливались мышам без микробов. Мыши, которых кормили фекалиями высокофункциональных пожилых людей, обладали значительно большей силой захвата, но не мышечной массой и выносливостью. Увеличение силы захвата было связано с более высоким количеством бактерий *Prevotella* и *Barnesiella* в кишечнике мышей, которым давали образцы фекалий [46]. Таким образом, исследования на мышах показали, что отсутствие кишечных бактерий может вызвать повреждение скелетных мышц и что восстановление как мышечных, так и здоровых человеческих бактерий может быть использовано для восстановления мышечной функции у мышей.

В работе Šoltys K. et al. (2021) сравнивались пожилые (в возрасте 60–70 лет) спортсмены с высокой выносливостью с испытуемыми того же возраста, которые соответствовали обычным стандартам физической активности. Наиболее заметными различиями в кишечных бактериях между группами были значительно более высокое содержание *Prevotella* и умеренно более низкое количество *Bacteroides* у спортсменов с высокой выносливостью [47]. В исследовании Davis J. A. et al. (2021) было продемонстрировано, что бактерии, продуцирующие масляную кислоту (бутират) в кишечнике, полезны для сохранения мышечной массы [48]. Питание влияет на микробиом с одной стороны и на формирование мышечной массы — с другой стороны. Исследование, проведенное в сельской общине Западной Бенгалии, Индия, выявило превышение потенциально патогенных групп эшерихии, стрептококки и шигеллы, у детей с тяжелой недостаточностью питания по сравнению со здоровыми детьми в возрасте от 0 до 5 лет [38].

Однако ряд вопросов остается еще нерешенным. Если микробиом кишечника может регулировать мышечную массу, неясно, влияет ли на это прямую или опосредованно взаимодействиями микробиома с другими системами, такими как ось

кишечник–мозг, кишечник–печень, кишечно–иммунная система и кишечно–органная ось [41]. В обзоре Zhao J. et al. (2021) предположили несколько способов, которыми кишечная микробиота может влиять на развитие саркопении, включая нарушение передачи сигналов инсулина и разрушение митохондрий [49].

Пищеварение и обмен белков

Большинство пищевых белков переваривается и всасывается в верхних отделах желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) под действием протеаз. В зависимости от разнообразного потребления некоторые белки, пептиды и аминокислоты могут попадать в толстый кишечник после перистальтики кишечника [50]. Наконец, аминокислоты в кишечном тракте дезаминируются или декарбоксилируются микробиотой с образованием различных низкомолекулярных метаболитов. Эффективность ферментации белка в дистальном отделе кишечника выше, чем в проксимальном отделе [51]. Аналогичным образом, фенольных соединений, которые являются бактериальными метаболитами ароматических аминокислот, по меньшей мере в четыре раза больше в дистальном отделе толстой кишки человека, чем в проксимальном отделе толстой кишки [52]. Вероятно, это связано с тем, что способность бактерий переваривать белок усиливается потреблением углеводов, увеличением времени переваривания, более высокими значениями pH и увеличением количества бактерий [30, 53].

Белки являются макроэлементами, имеющими решающее значение для различных клеточных процессов, а также для метаболизма в организме. Синтез белка в первую очередь контролируется доступностью аминокислот, необходимых для синтеза белков, и энергозатратам, необходимым для поддержания процесса синтеза [54]. Патолофизиология синдромов, характеризующихся нарушением белкового баланса, многофакторная и неоднородная. Действительно, как у пожилых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями наблюдается дисбаланс между катаболическими факторами (например, TNF-α, кортизолом, катехоламинами, глюкоагонами, цитокинами), индуцирующими деградацию белка, и анаболическими факторами (например, инсулином, инсулиноподобными факторами роста, и гормон роста), которые стимулируют синтез белка. Повышенные катаболические стимулы вызывают дисбаланс между поступлением питательных веществ и потребностями в синтезе белков и энергии [55].

Мышечные сократительные белки и циркулирующие в крови белки являются основным резервуаром аминокислот в организме. Эти белки могут разрушаться под действием катаболических стимулов и/или физических упражнений, а другие аминокислоты могут повторно использоваться клетками для синтеза белка *de novo*. Большое количество аминокислот дезаминируется для получения энергии и других метаболических промежуточных продуктов в цикле Кребса и/или высвобождается в кровоток для поддержания готового к использованию пула аминокислот [54]. Белки скелетных мышц и циркулирующие в крови находятся в постоянном

Концепция оси кишечник–мышцы относительно новая, и здесь еще много предстоит изучить. Тем не менее, кажется правдоподобным, что здоровый микробиом кишечника может быть защитой от возрастной потери мышечной массы и функций. Следовательно, масса скелетных мышц может быть связана с составом кишечной микробиоты [41].

обмене. У здоровых людей метаболизируется, синтезируется заново и подвергается рециркуляции около 250–350 г белков в сутки. Однако это количество резко возрастает в условиях с более высокой метаболической потребностью [54].

Метаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью (BCAA) также связан с саркопенией. У пожилых людей снижен анаболический ответ мышц на низкие дозы (например, менее 10 г) незаменимых аминокислот; тем не менее, более высоких доз (например, 10–15 г, по крайней мере, с 3 г лейцина) достаточно, чтобы вызвать анаболический ответ, сравнимый с тем, который наблюдается у молодых людей [56]. Поэтому пожилым людям рекомендуется употреблять пищу, богатую высококачественными белками с более высоким содержанием незаменимых аминокислот, такую как нежирное мясо и другие продукты, богатые лейцином (например, соевые бобы, арахис, чечевица) [57]. Таким образом, представляется целесообразным увеличить потребление белка до 1,0–1,2 г/кг/сут, в то время как пожилым людям с острыми или хроническими заболеваниями может потребоваться 1,2–1,5 г/кг/сут белка. Наконец, пожилым людям с тяжелыми заболеваниями или явным недоеданием может потребоваться до 2,0 г/кг белка в день [54, 58].

Микробиота кишечника может воздействовать на прогрессирование саркопении. В частности, состав кишечной микробиоты может влиять на метаболизм глюкозы и жира в тканях скелетных мышц [59]. Strasser B. et al. (2021) показано, что кишечная микробиота модулирует выработку липополисахаридов, короткоцепочечных жирных кислот и различных метаболитов, которые влияют на метаболизм хозяина, включая ткани скелетных мышц и их функцию через ось кишечник–мышцы [60].

В старости микробиота кишечника претерпевает существенные изменения, главными особенностями которых являются более высокая межиндивидуальная изменчивость, снижение биоразнообразия и колонизация патобионтами. Возрастное снижение барьерной функции слизистой оболочки кишечника играет важную роль в дисбактериозе. Нарушение барьера может способствовать попаданию кишечных микробов и / или микробных токсинов в кровоток, где они вызывают воспаление и вносят вклад в нарушение регуляции иммунной системы. Возрастной дисбактериоз ослабляет действие нормальной кишечной флоры против неблагоприятной микробной колонизации или удаления токсических метаболитов [61]. При старении обнаружено снижение доли *Lactobacilli*, *Bacterioides* / *Prevotella* и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение доли *Ruminococcus*, *Atopobium* и *Enterobacteriaceae*. Все больше данных подтверждают существование связи

между изменениями кишечной флоры, хроническим воспалением и анаболической резистентностью при истощении мышц. Таким образом, дисбактериоз кишечника был предложен как фактор развития саркопении. Взаимосвязь между численностью специфических кишечных бактерий, метаболическими маркерами и уровнями специфических воспалительных биомолекул в сыворотке крови предполагает существование дополнительного пути, посредством которого изменения микробиоты кишечника могут влиять на патофизиологию саркопении [61].

Заболевания печени и саркопении

Ключевую роль в процессах метаболизма играет печень. В печени происходят процессы глюконеогенеза, синтеза, дезаминирования, трансаминирования аминокислот, синтез гликогена и т.п. Злоупотребление алкоголем представляет важную медицинскую и социальную проблему. В дополнение к социальным и психиатрическим проблемам, более 200 заболеваний, которые поражают несколько органов, таких как мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт и печень, связаны с привычным употреблением алкоголя [20]. Среди этих органов, повреждаемых алкоголем, печень особенно восприимчива, поскольку является основным местом метаболизма алкоголя в организме. Метаболизм алкоголя протекает с образованием токсических продуктов, что приводит к алкогольной болезни печени [64].

Алкогольная болезнь печени охватывает широкий спектр состояний, включая алкогольную жировую дистрофию печени (простой стеатоз), алкогольный гепатит, алкогольный цирроз и рак печени. Алкогольная жировая дистрофия печени определяется накоплением жира в гепатоцитах без существенного воспаления или фиброза печени и наблюдается у 90% сильно пьющих. Обильное длительное употребление алкоголя ускоряет переход алкогольной жировой дистрофии печени в алкогольный гепатит, который характеризуется стеатозом, увеличением гепатоцитов и инфильтрацией нейтрофилов с фиброзом или без него [65]. Алкогольный цирроз печени является более тяжелой формой алкогольной болезни печени и определяется дезорганизованной архитектурой печени с фиброзом [20].

Наиболее распространенными причинами цирроза печени являются вирусный гепатит, алкоголизм, обструкция желчевыводящих путей (билиарный цирроз) и хроническая сердечная недостаточность. Независимо от этиопатогенеза, причиной гипераммониемии являются портально-системные шунты и/или нарушение детоксикации аммиака в печени до мочевины [66]. По данным Walker V. (2014), около 90% пациентов с гипераммониемией имеют заболевания печени [67], а повышенный уровень аммиака способствует истощению мышц у пациентов [66]. Аммиак вырабатывается непрерывно в процессе метаболизма всех органов. Основными источниками являются метаболизм аминокислот, деградация пуринов и пиримидинов, синтез гема и микробиота кишечника. Исходя из потребления азота с пищей и выведения азота с мочой в виде мочевины и аммиака, можно подсчитать, что взрослый человек

Хорошо известно, что микробиота кишечника связана с метаболизмом и играет существенную роль в питании хозяина [62]. Хотя прямых доказательств связи между саркопенией и различным составом кишечной микробиоты у пожилых людей нет, сообщалось о потенциальной взаимосвязи между массой скелетных мышц и кишечной микробиотой [42]. Появляется все больше сведений, что прием пробиотиков и пребиотиков улучшает массу и функцию скелетных мышц за счет модуляции проницаемости кишечника и оси кишечник–мышцы [63].

вырабатывает около 700 ммоль аммиака в день. Повышение уровня аммиака в крови, которое оказывает токсическое воздействие на мозг, предотвращается его временной детоксикацией глутамином. Конечный путь детоксикации аммиака происходит через синтез мочевины в печени. Поэтому, хотя выработка аммиака в организме высока, его концентрация в крови низкая и не превышает 40 мкмоль/л у здорового человека в состоянии покоя. Более высокие концентрации аммиака (0,5–1 ммоль/л) наблюдаются только в воротной вене [66].

При циррозе печени наблюдается потеря белковой энергии, дефицит глутамата и альфа-кетоглутарата и повышенное окисление ВСАА в мышцах из-за нарушения функции митохондрий и резистентности к инсулину. Активируется порочный круг, в котором глутамин, синтезируемый из аммиака в мышцах, катаболизируется до аммиака во внутренних тканях, что приводит к дальнейшему повышению гипераммониемии [66]. Повышение скорости окисления ВСАА при циррозе печени также было продемонстрировано в исследовании McCullough A. J. et al. [68].

Для снижения уровня аммиака были предложены гемодиализ и несколько метаболических поглотителей, включая фенилбутират натрия, фенилбутират глицерина, фенилацетат орнитина, АСТ-120 (сферический углеродный адсорбент) и бензоат натрия. Однако необходимы дополнительные исследования с целью выявления возможных побочных эффектов [66].

Нарушения функции печени ассоциированы с развитием саркопении. Саркопения является распространенной проблемой у людей с циррозом печени, распространенность которой составляет около 30–70% [69, 70]. По мнению Peng S. et al., цирроз печени — типичное заболевание, приводящее к истощению белка. Потеря мышечной массы ограничивает способность организма к детоксикации аммиака до глутамина, снижает мышечную силу и их физическую работоспособность, а также увеличивает риск ряда осложнений. Распространенность кахексии у пациентов с циррозом печени составляет около 50% [71].

Патогенез истощения мышц сложен. Если цирроз печени не осложнен системной воспалительной реакцией, доминирующей причиной является снижение синтеза белка из-за анорексии, нарушения пищеварения и всасывания питательных веществ, а также некоторых нейрогуморальных изменений (например,

снижение выработки IGF-1). В фазе прогрессирования заболевания и под влиянием факторов воспаления, особенно цитокинов, может наблюдаться повышенный оборот белка и активация протеолиза. Вполне вероятно, что изменения, вызванные гипераммониемией, особенно митохондриальная дисфункция и дефицит ВСАА, играют определенную роль в истощении белково-энергетических ресурсов независимо от того, сопровождается ли цирроз воспалительной реакцией или нет [66].

Ряд авторов показали взаимосвязь саркопении, цирроза печени и состояния кишечной микрофлоры. Schnabl B, Brenner DA (2014) отмечают важную роль злоупотребления алкоголем в нарушении кишечной микрофлоры [72]. Lee P. C. et al. (2022) опубликовали проспективное исследование «Sarcopenia-related gut microbial changes are associated with the risk of complications in people with cirrhosis». Было показано, что имеется связь между микробиологическими изменениями кишечника, связанными с саркопенией, и развитием осложнений у лиц с циррозом печени. У лиц с плохой микробной характеристикой, связанной с саркопенией, у которых были обнаружены как *Ruminococcus 2*, так и *Anaerostipes*, было значительно больше инфекционных и неинфекционных осложнений, а также больше госпитализаций в течение одного года. Авторы наблюдали целый

спектр микробных изменений от нормального мышечного статуса до снижения силы и саркопении. Обнаружено значительное снижение микробных функций в биосинтезе многочисленных аминокислот у людей с циррозом и саркопенией. Более того, у лиц с циррозом печени также была обнаружена сильная корреляция между уровнями аминокислот в сыворотке крови и кишечной микробиотой, связанной с саркопенией [16].

Рациональной основой для использования добавок ВСАА для лечения саркопении (в том числе на фоне цирроза печени) является их пониженная концентрация в плазме как при физической нагрузке, так и при циррозе печени, а также их фармакологические свойства, особенно положительное влияние ВСАА на белковый метаболизм. Предполагается, что коррекция снижения соотношения ВСАА к ароматическим аминокислотам (триптофан, фенилаланин и тирозин) в плазме снижает синтез серотонина и ложных нейромедиаторов в головном мозге и впоследствии задерживает наступление усталости при мышечной работе и улучшает функцию мозга у пациентов с печеночной энцефалопатией [73]. Более того, было показано, что добавление ВСАА увеличивает детоксикацию аммиака до глутамина в мышцах и предотвращает снижение уровня глутамина в плазме во время длительных физических упражнений [74].

Выводы

Связанные с возрастом изменения включают потерю мышечной массы и функций, снижение качества и разнообразия микробиома. Одновременное возникновение этих изменений, вероятно, не случайно, учитывая современную концепцию оси «кишечник-мышцы». Мышечную массу и функцию можно улучшить с помощью физиологических стимулов, таких

как упражнения с нагрузкой, потребление белка, незаменимых аминокислот, особенно ВСАА. Для профилактики развития саркопении необходим комплексный подход, который обязательно должен включать нормализацию кишечной микрофлоры, борьбу с мальнутрицией и мальабсорбцией, а также специальные рекомендации при заболеваниях печени.

Литература | References

1. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
2. Beaudart C., Rizzoli R., Bruyère O. et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health*. 2014;72(1):45. doi: 10.1186/2049-3258-72-45.
3. von Haehling S., Morley J. E., Anker S. D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):129–133. doi: 10.1007/s13539-010-0014-2.
4. Waters D. L., Baumgartner R. N., Garry P. J., Vellas B. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin Interv Aging*. 2010;5:259–270. doi: 10.2147/cia.s6920.
5. Chen L. K., Woo J., Assantachai P. et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300–307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
6. Liu C., Cheung W. H., Li J. et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393–1407. doi: 10.1002/jcsm.12784.
7. Cruz-Jentoft A. J., Landi F., Schneider S. M. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115.
8. Kwak J. Y., Kwon K. S. Pharmacological Interventions for Treatment of Sarcopenia: Current Status of Drug Development for Sarcopenia. *Ann Geriatr Med Res*. 2019;23(3):98–104. doi: 10.4235/agmr.19.0028.
9. Hawley-Hague H., Horne M., Campbell M. et al. Multiple levels of influence on older adults' attendance and adherence to community exercise classes. *Gerontologist*. 2014;54(4):599–610. doi: 10.1093/geront/gnt075.
10. Milanović Z., Pantelić S., Trajković N. et al. Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women. *Clin Interv Aging*. 2013;8:549–556. doi: 10.2147/CIA.S44112.
11. Kamei Y., Hatazawa Y., Uchitomi R. et al. Regulation of Skeletal Muscle Function by Amino Acids. *Nutrients*. 2020;12(1):261. doi: 10.3390/nu12010261.
12. Robinson S. M., Reginster J. Y., Rizzoli R. et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr*. 2018;37(4):1121–1132. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.016.

13. Yoshimura Y., Wakabayashi H., Yamada M. et al. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(6):553.e1–553.e16. doi: 10.1016/j.jamda.2017.03.019.
14. Park J., Levic D. S., Sumigray K. D. et al. Lysosome-Rich Enterocytes Mediate Protein Absorption in the Vertebrate Gut. *Dev Cell.* 2019;51(1):7–20.e6. doi: 10.1016/j.devcel.2019.08.001
15. Zavyalova A. N., Novikova V. P., Ignatova P. D. Axis “microbiota — muscle”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;207(11): 60–69. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
Завьялова А. Н., Новикова В. П., Игнатова П. Д. Ось «микробиота — мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;207(11): 60–69. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
16. Lee P. C., Lee K. C., Yang T. C. et al. Sarcopenia-related gut microbial changes are associated with the risk of complications in people with cirrhosis. *JHEP Rep.* 2022;5(1):100619. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100619.
17. Zhai J., Ma B., Qin J. et al. Alcohol consumption patterns and the risk of sarcopenia: a population-based cross-sectional study among chinese women and men from Henan province. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1894. doi: 10.1186/s12889-022-14275-6.
18. Steiner J. L., Kimball S. R., Lang C. H. Acute Alcohol-Induced Decrease in Muscle Protein Synthesis in Female Mice Is REDD-1 and mTOR-Independent. *Alcohol Alcohol.* 2016;51(3):242–250. doi: 10.1093/alcalc/aggv105.
19. Lang C. H., Pruznak A. M., Nystrom G. J., Vary T. C. Alcohol-induced decrease in muscle protein synthesis associated with increased binding of mTOR and raptor: Comparable effects in young and mature rats. *Nutr Metab (Lond).* 2009;6:4. doi: 10.1186/1743-7075-6-4.
20. Hyun J., Han J., Lee C. et al. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5717. doi: 10.3390/ijms22115717.
21. Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem.* 2013;59(4):617–628. doi: 10.1373/clinchem.2012.187617.
22. Sonnenburg E. D., Zheng H., Joglekar P. et al. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell.* 2010;141(7):1241–1252. doi: 10.1016/j.cell.2010.05.005.
23. Faith J. J., McNulty N. P., Rey F. E., Gordon J. I. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science.* 2011;333(6038):101–104. doi: 10.1126/science.1206025.
24. Shreiner A. B., Kao J. Y., Young V. B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(1):69–75. doi: 10.1097/MOG.0000000000000139.
25. Nicholson J. K., Holmes E., Kinross J. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336(6086):1262–1267. doi: 10.1126/science.1223813.
26. Kalliomäki M., Collado M. C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
27. Gizard F., Fernandez A., De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights.* 2020;13:1178638820980490. doi: 10.1177/1178638820980490.
28. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554–4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107.
29. Kallus S. J., Brandt L. J. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):16–24. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823711fd.
30. Jiang H., Chen C., Gao J. Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease. *Nutrients.* 2022;15(1):151. doi: 10.3390/nu15010151.
31. Das B., Nair G. B. Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *J Biosci.* 2019;44(5):117.
32. Richards J. L., Yap Y. A., McLeod K. H. et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(5): e82. doi: 10.1038/cti.2016.29.
33. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):716–724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
34. Gao K., Mu C. L., Farzi A., Zhu W. Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020;11(3):709–723. doi: 10.1093/advances/nmz127.
35. Alkhalaf L. M., Ryan K. S. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms. *Chem Biol.* 2015;22(3):317–328. doi: 10.1016/j.chembiol.2015.02.005
36. Thomas C. M., Hong T., van Pijkeren J. P. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012;7(2): e31951. doi: 10.1371/journal.pone.0031951.
37. Kim J. Y., Chung E. J., Kim J. H. et al. Response to steroid treatment in anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia, stiff person syndrome and polyendocrinopathy. *Mov Disord.* 2006;21(12):2263–2264. doi: 10.1002/mds.21041.
38. Huey S. L., Jiang L., Fedarko M. W. et al. Nutrition and the Gut Microbiota in 10- to 18-Month-Old Children Living in Urban Slums of Mumbai, India. *mSphere.* 2020;5(5): e00731–20. doi: 10.1128/mSphere.00731-20.
39. Ticinesi A., Lauretani F., Milani C. et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis?. *Nutrients.* 2017;9(12):1303. doi: 10.3390/nu9121303.
40. Berg G., Rybakova D., Fischer D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
41. Daily J. W., Park S. Sarcopenia Is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans: Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle. *Cells.* 2022;11(3):338. doi: 10.3390/cells11030338.
42. Grosicki G. J., Fielding R. A., Lustgarten M. S. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):433–442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5.
43. Ragonnaud E., Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18(1):2. doi: 10.1186/s12979-020-00213-w.
44. Clarke S. F., Murphy E. F., O'Sullivan O. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014;63(12):1913–1920. doi: 10.1136/gut-jnl-2013-306541.

45. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med.* 2016;22(10):1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
46. Fielding R. A., Reeves A. R., Jasuja R. et al. Muscle strength is increased in mice that are colonized with microbiota from high-functioning older adults. *Exp Gerontol.* 2019;127:110722. doi: 10.1016/j.exger.2019.110722.
47. Šoltys K., Lendvorský L., Hric I. et al. Strenuous Physical Training, Physical Fitness, Body Composition and Bacteroides to Prevotella Ratio in the Gut of Elderly Athletes. *Front Physiol.* 2021;12:670989. doi: 10.3389/fphys.2021.670989.
48. Davis J. A., Collier F., Mohebbi M. et al. The associations of butyrate-producing bacteria of the gut microbiome with diet quality and muscle health. *Gut Microbiome.* 2021;2:e2. doi: 10.1017/gmb.2021.2
49. Zhao J., Huang Y., Yu X. A Narrative Review of Gut-Muscle Axis and Sarcopenia: The Potential Role of Gut Microbiota. *Int J Gen Med.* 2021;14:1263–1273. doi: 10.2147/IJGM.S301141.
50. Fan P., Li L., Rezaei A. et al. Metabolites of Dietary Protein and Peptides by Intestinal Microbes and their Impacts on Gut. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):646–654. doi: 10.2174/1389203716666150630133657.
51. Windey K., De Preter V., Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(1):184–196. doi: 10.1002/mnfr.201100542.
52. Smith E. A., Macfarlane G. T. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol.* 1996;81(3):288–302. doi: 10.1111/j.1365-2672.1996.tb04331.x.
53. Jakobsson H. E., Rodríguez-Piñero A. M., Schütte A. et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015;16(2):164–177. doi: 10.15252/embr.201439263.
54. Pasini E., Corsetti G., Aquilani R. et al. Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients.* 2018;10(4):391. doi: 10.3390/nu10040391.
55. Anker S. D., Chua T. P., Ponikowski P. et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997;96(2):526–534. doi: 10.1161/01.cir.96.2.526.
56. Katsanos C. S., Kobayashi H., Sheffield-Moore M. et al. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1065–1073. doi: 10.1093/ajcn/82.5.1065.
57. Martone A. M., Marzetti E., Calvani R. et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2672435. doi: 10.1155/2017/2672435.
58. Bauer J., Biolo G., Cederholm T. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542–559. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
59. Nay K., Jollet M., Goustard B. et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(1):E158–E171. doi: 10.1152/ajpendo.00521.2018.
60. Strasser B., Wolters M., Weyh C. et al. The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients.* 2021;13(6):2045. doi: 10.3390/nu13062045.
61. Picca A., Calvani R., Cesari M. et al. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5635. doi: 10.3390/ijms21165635.
62. Chu H., Duan Y., Yang L., Schnabl B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2019;68(2):359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307.
63. van Krimpen S. J., Jansen F. A. C., Ottenheim V. L. et al. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review-Gut Permeability as Potential Treatment Target. *Nutrients.* 2021;13(4):1115. doi: 10.3390/nu13041115.
64. Cederbaum A. I. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):667–685. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002.
65. Osna N. A., Donohue T. M. Jr., Kharbanda K. K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017;38(2):147–161.
66. Holeček M. Muscle Amino Acid and Adenine Nucleotide Metabolism during Exercise and in Liver Cirrhosis: Speculations on How to Reduce the Harmful Effects of Ammonia. *Metabolites.* 2022;12(10):971. doi: 10.3390/metabo12100971.
67. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem.* 2014;67:73–150. doi: 10.1016/b.sacc.2014.09.002.
68. McCullough A. J., Mullen K. D., Kalhan S. C. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1):1325–1333. doi: 10.1016/0016-5085(92)90772-Q.
69. Dasarthy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(6):1232–1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
70. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172–193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
71. Peng S., Plank L. D., McCall J. L. et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1257–1266. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1257.
72. Schnabl B., Brenner D. A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1513–1524. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
73. Blomstrand E., Hassmén P., Ekblom B., Newsholme E. A. Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise — effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(2):83–88. doi: 10.1007/BF00235174.
74. Holeček M., Vodeníčarovová M. Effects of branched-chain amino acids on muscles under hyperammonemic conditions. *J Physiol Biochem.* 2018;74(4):523–530. doi: 10.1007/s13105-018-0646-9.