



УДК 616.61–008.6: 616.7–009.17

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-104-118>

Хроническая болезнь почек приводит к истощению скелетной мускулатуры

Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В.

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

Для цитирования: Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Хроническая болезнь почек приводит к истощению скелетной мускулатуры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 104–118 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-104-118

✉ Для переписки:

Булгакова
Светлана
Викторовна
osteoporosis63
@gmail.com

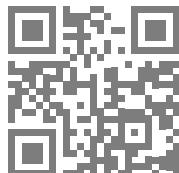
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Саркопения – заболевание, которое характеризуется прогрессивным снижением силы, массы и функции скелетной мускулатуры. Причинами развития саркопении являются старение, гиподинамия, нарушение нутритивного статуса и сопутствующие заболевания. Хроническая болезнь почек (ХБП) может явиться важным фактором риска развития саркопении, так как оказывает негативные эффекты на системном уровне. Альбуминурия и протеинурия приводят к отрицательному азотистому балансу в организме, когда потеря белка превышает его синтез. Накопление уремических токсинов на фоне ХБП способствуют системному воспалению и катаболизму мышечной ткани. Присоединяющийся на поздних стадиях ХБП кардиоренальный синдром способствует усугублению системных нарушений и присоединению сердечной недостаточности. Все вышеперечисленные механизмы патогенеза приводят к нарушению синтеза и усилению деградации белков мышечной ткани. Поэтому лечение саркопении на фоне ХБП должно быть комплексным, с учетом степени нарушения функции почек.

EDN: QHSCCN



Ключевые слова: хроническая болезнь почек, саркопения, альбуминурия, протеинурия, катаболический синдром, незаменимые аминокислоты, заместительная почечная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic kidney disease leads to skeletal muscle wasting

S.V. Bulgakova, D.P. Kurmaev, E.V. Treneva

Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V. Chronic kidney disease leads to skeletal muscle wasting. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 104–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-104-118

✉ Corresponding author:

Svetlana V.
Bulgakova
osteoporosis63
@gmail.com

Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233
Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of Endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000-0003-0027-1786

Ekatерина V. Treneva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0097-7252

Summary

Sarcopenia is a disease characterized by a strong progressive decrease in the mass and functions of skeletal muscles. The causes of sarcopenia are aging, physical inactivity, impaired nutritional effects and concomitant diseases. Chronic kidney disease (CKD) can be a prerequisite for the development of sarcopenia, and also have a negative effect on the systemic level. Albuminuria and proteinuria lead to a negative nitrogen balance as a result, when the loss of protein leads to its synthesis. The accumulation of uremic toxins against the background of CKD contribute to systemic inflammation and catabolism of muscle tissue.

Joining in the late stages of the cardiorenal syndrome of CKD, aggravation of systemic disorders and limitation of heart failure are ensured. All of the above mechanisms of pathogenesis lead to impaired synthesis and increased degradation of cellular tissue proteins. Therefore, the treatment of sarcopenia against the background of CKD should be comprehensive, taking into account the degree of renal dysfunction.

Keywords: chronic kidney disease, sarcopenia, albuminuria, proteinuria, catabolic syndrome, essential amino acids, renal replacement therapy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Население развитых стран характеризуется увеличением продолжительности жизни за последние несколько поколений. В настоящее время акцент сместился на продление продолжительности здоровой жизни [1]. Старение тесно связано с ухудшением функционального резерва организма, и в последнее время старческая астения (хрупкость, *frailty*) признана ключевым гериатрическим синдромом, связанным с возрастным ухудшением и повышенной уязвимостью [2]. Малоподвижный образ жизни, обычно наблюдаемый в условиях современного общества, также ускоряет ухудшение двигательных функций [3]. Скелетные мышцы, которые составляют 40–45% от общей массы тела, играют основную роль в поддержании здоровой жизни [4, 5, 6]. Их функциональная недостаточность приводит к физическим нарушениям, что приводит к плохим последствиям, особенно у пожилых людей [7–10]. Таким образом, в современной медицине большое внимание уделяется саркопении, которая определяется как потеря силы, массы и функции скелетных мышц [11].

Помимо старения, известно, что другие хронические расстройства усугубляют саркопению. Одной из причин является прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП), особенно терминальная стадия ХБП, включая гемодиализ (ГД) [12]. На фоне старения почек происходит снижение активности нефронов, уменьшение скорости клубочковой фильтрации и дисбаланс выработки гормонов и биологически активных веществ [13].

ХБП является одной из основных причин смерти и инвалидности, поражая около 800 миллионов взрослых во всем мире. Основная патофизиология ХБП сложна, что создает проблемы для ее лечения. Основными факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются сахарный диабет, гипертония, возраст, ожирение, диета, воспаление и физическая неактивность. Высокая распространенность диабета и гипертонии у пациентов с ХБП увеличивает риск вторичных последствий, таких как сердечно-сосудистые заболевания и периферическая невропатия. Более того, повышенная распространенность ожирения и хронические уровни системного воспаления при ХБП оказывают нисходящее воздействие на критические клеточные функции, регулирующие гомеостаз. Сочетание этих факторов приводит к ухудшению здоровья и функциональных возможностей у людей, живущих с ХБП [14]. Уровни

сывороточного миостатина и индоксильтульфата увеличиваются при снижении функции почек и могут действовать как уремические токсины при саркопении, связанной с ХБП [15]. По данным отечественных авторов (Лаврищева Ю.В. с соавт., 2020), саркопения регистрируется у ГД чаще, чем пресаркопения. Ее распространенность увеличивается среди пациентов старших возрастных групп и при длительности ГД более 5 лет. Возраст и стаж диализа вносят свой независимый вклад в развитие данного синдрома [16].

Многие ученые уделяют внимание концепции белково-энергетической недостаточности (protein-energy wasting, PEW) на фоне тяжелой ХБП, которая обычно включает саркопению и кахексию [17]. PEW характеризуется неблагоприятными изменениями в питании и составе тела у пациентов с прогрессирующей ХБП [18]. Исторически считалось, что старческая астения и саркопения возникают из-за расстройств, связанных со старением, и PEW было предложено рассматривать как выражение истощения, которое происходит в связи с дисфункцией почек [19]. В результате наблюдается значительное совпадение между хрупкостью, саркопенией и PEW у пожилых пациентов с прогрессирующей ХБП [20]. Наличие прогрессирующей ХБП независимо связано с недоеданием и воспалением. Ранее эти состояния выражались различными терминами, такими как уремическое недоедание [21], уремическая кахексия [22], PEW [23] и комплексный синдром недостаточности питания и воспаления [24]. Однако недоедание включает как недостаточное, так и избыточное питание, и некоторые пациенты с ХБП имеют недостаточный вес даже при адекватном потреблении. Чтобы избежать путаницы, Международное общество по питанию и метаболизму почек (International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISRN) предложило номенклатуру «белково-энергетическая недостаточность» для потери мышечной и жировой ткани (истощение) или наличия недостаточности питания и/или воспаления [18]. Для диагностики PEW оцениваются четыре категории, включая биохимические критерии: низкая масса тела, снижение общего содержания жира в организме или потеря веса; снижение мышечной массы; и низкое потребление белка или энергии. Хотя оценка хронического воспаления полезна, она не является необходимой для постановки диагноза. Среди этих категорий снижение мышечной массы считается

наиболее достоверным критерием для определения PEW [18]. Таким образом, PEW является общим патогенетическим звеном как для саркопении, так и для кахексии и ХБП.

За последние два десятилетия исследованы многие механизмы, лежащие в основе истощения и кахексии при ХБП и других хронических заболеваниях, таких как рак и сердечная недостаточность.

Во всех этих состояниях истощение является следствием активации деградации белка в мышцах, патологический ответ, который увеличивает риск заболеваемости и смертности [25].

Цель обзора литературы: представить и охарактеризовать основные патологические механизмы, которые приводят к развитию саркопении на фоне ХБП.

Изменения скелетных мышц на фоне старения

Старение является хорошо известным фактором риска потери массы скелетных мышц. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) была оценена масса и распределение скелетных мышц у 268 мужчин и 200 женщин в возрасте 18–88 лет. Результаты этого количественного подхода показали явное снижение массы скелетных мышц у здоровых лиц в возрасте 60 лет и старше, особенно заметное возрастное снижение мышечной массы в нижних конечностях [26].

Чтобы изучить влияние старения на количество и размер мышечных волокон, были проведены биопсии четырехглавой мышцы бедра, а также исследования с помощью DXA и компьютерной томографии (КТ) у здоровых молодых и пожилых мужчин и женщин. Масса скелетных мышц у мужчин была значительно больше по сравнению с женщинами. Кроме того, безжировая масса ног была значительно ниже у пожилых людей, чем у молодых, в то время как безжировая масса всего тела не различалась между ними. В соответствии с этими результатами, площадь поперечного сечения (CSA), оцененная на основе результатов биопсии четырехглавой мышцы, была меньше у пожилых людей по сравнению с молодой группой. В частности, размер мышечных волокон типа II

был существенно меньше у пожилых людей, с тенденцией к меньшим мышечным волокнам типа I. Расчетное количество волокон в четырехглавой мышце не различалось между группами, исследованными в этом исследовании. Поэтому был сделан вывод, что возрастное снижение скелетных мышц в основном обусловлено уменьшением размера мышечных волокон типа II [27].

Как отмечено Nilwik R. et al., образцы биопсии в латеральной широкой мышце бедра показали, что CSA мышечных волокон типа II, но не типа I, была значительно меньше у пожилых людей по сравнению с молодыми людьми. Также было исследовано содержание клеток-сателлитов, определенное на основе Pax 7-позитивных клеток, при этом не было обнаружено никакой разницы между молодыми и пожилыми группами для этого содержания в мышечных волокнах типа I. Напротив, содержание клеток-сателлитов в мышечных волокнах типа II было значительно ниже у пожилых людей [27].

Эти результаты свидетельствуют о том, что возрастное снижение содержания клеток-сателлитов может быть связано с атрофией мышечных волокон типа II и потерей массы скелетных мышц у пожилых людей [28].

Изменения скелетных мышц на фоне ХБП

В литературе термин «саркопения» используется для обозначения потери мышечной массы, а термин «динаপения» относится к потере мышечной силы, оба из которых происходят одновременно у пациентов с ХБП, но с разной скоростью; мышечная сила снижается быстрее, чем мышечная масса. Таким образом, при ХБП снижение физической активности приводит к ускоренной потере мышечной массы, что приводит к дальнейшему снижению физической активности, и цикл продолжается [29].

Исследования на людях и грызунах выявили убиквитин-протеасомную систему (UPS) как основной путь деградации белка в скелетных мышцах [29]. Хотя лизосомальные катепсины и кальций-зависимые кальпаины могут быть активированы в катаболических условиях, их роль в деградации миофибрillлярных белков при ХБП существенно ниже, чем у UPS. Биохимические процессы деградации белков в UPS строго регулируются, чтобы избежать неконтролируемой деградации клеточных белков. Белки, предназначенные для деградации в UPS, сначала

конъюгируются с убиквитином, высококонсервативным белком из семейства белков теплового шока. Убиквитин присоединяется к остаткам лизина ферментом E1, АТФ-опосредованным процессом. Затем активированный убиквитин переносится на белок-носитель E2, а затем присоединяется к субстратному белку в реакции, катализируемой ферментом E3. Каждый из большого числа ферментов E3 распознает определенные белки, тем самым обеспечивая специфичность процесса. Этот процесс повторяется до тех пор, пока пять молекул убиквитина не сформируют убиквитиновую цепь, которая помечает субстрат белка для деградации в протеасоме 26S. Этот большой комплекс субъединичных белков состоит из ядра протеасомы 20S и комплексов 19S, образуя бочкообразную структуру с комплексом 19S на каждом конце. Эти колпачки 19S отщепляют молекулы убиквитина от белка с помощью процессов, включающих АТФазы и сайты распознавания. Комплекс 19S также катализирует разворачивание субстратных белков и облегчает транспортировку развернутого белка в ядро

20S протеасомы, которое содержит протеазную активность. Внутри протеасомы 26S белки расщепляются на небольшие пептиды. Пептиды высвобождаются и быстро гидролизуются до аминокислот цитоплазматическими пептидазами; затем аминокислоты транспортируются из клетки [29].

Миостатин – это белок, который блокирует экспрессию MyoD (который усиливает миогенез), тем самым подавляя рост скелетных мышц. Было показано, что в мышцах крыс с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдается повышенная экспрессия миостатина [30].

Нарушение сигнализации инсулина / инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) приводит к снижению фосфорилирования фактора транскрипции forkhead (FOXO), что, в свою очередь, вызывает синтез определенных ферментов пути UPS, который играет ключевую роль в деградации мышц, распознает и нацеливает определенные мышечные белки на деградацию. Таким образом, фармакологические агенты, нацеленные на FOXO, могут найти место в лечении саркопении в будущем [31].

Резистентность к гормону роста наблюдается при ХБП, что играет роль в повышении катаболизма белков и атрофии мышц. Экспериментальные данные также свидетельствуют о том, что добавки гормона роста дали обнадеживающие результаты в испытаниях на животных и предварительных испытаниях на людях [29].

Недавние клинические исследования установили обратную связь между индоксилсульфатом плазмы и массой скелетных мышц у пациентов с ХБП. Этот индоксилсульфат, который является одним из уремических токсинов, накапливается в мышцах, что снижает выработку АТФ из цикла трикарбоновых кислот; таким образом, миоциты подвергаются гибели. Термин «уремическая саркопения» (uremic sarcopenia) относится к прогрессирующему снижению мышечной массы, силы и функции, несмотря на нормальную физиологию скелетных мышц у пациентов с ХБП [29].

Саркопения включает в себя множество факторов риска, включая иммунологические изменения, гормональный, метаболический ацидоз, снижение потребления белка и физическую неактивность. Все эти факторы риска, наряду со сложными патофизиологическими механизмами, включая UPS, инсулин/IGF-1, миостатин и индоксилсульфат, активируют нисходящие пути, которые в конечном итоге увеличивают деградацию мышц, одновременно снижая их регенерацию. Уремическая саркопения не только влияет на качество жизни, но и увеличивает риск заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [29].

Атрофию скелетных мышц следует ожидать у пациентов с прогрессирующей ХБП. Однако в исследовании 13 пациентов с прогрессирующей ХБП области волокон типа II имели тенденцию быть меньше по сравнению с контрольной группой, хотя разница была незначительной [33]. Исследование на основе точной биопсии мышц (*vastus lateralis*) было проведено с относительно большими группами субъектов (60 пациентов на

ГД, 21 контрольная группа). Удивительно, но средние значения CSA для волокон типа I, IIА и IIХ были на 33%, 26% и 28% соответственно больше у пациентов с HD по сравнению с контрольной группой [34]. Поскольку эти образцы биопсии мышц были получены у пациентов через день после прохождения HD, больший размер CSA можно объяснить интерстициальным отеком скелетных мышц. Другое интересное открытие в этом исследовании показало, что активность сукцинатдегидрогеназы, митохондриального окислительного фермента, была снижена в мышечных волокнах пациентов, перенесших HD. Ультраструктурный анализ также выявил набухшие митохондрии у пациентов с HD. Кроме того, плотность капилляров, оцениваемая по количеству капилляров на квадратный миллиметр площади мышцы, была значительно снижена на 34% у пациентов с HD по сравнению с контрольной группой [34].

Хотя интерпретация этих результатов, показывающих нарушение окислительной способности и снижение плотности капилляров в скелетных мышцах пациентов с ГБ, затруднена, за исключением увеличения мышечных волокон, возможно, из-за отека, они, по-видимому, указывают на то, что нарушение выработки энергии в сочетании с уменьшением поступления кислорода и субстратов может привести к дисфункции скелетных мышц [20].

Тем не менее, также важно отметить, что качественные изменения могут скрывать фактическое количество скелетных мышц. Гистопатологические данные, показывающие замену сократительных мышечных волокон из-за жировой инфильтрации и/или фиброза, могут указывать на мышечную дисфункцию, даже если мышечная масса одинакова. В частности, миостеатоз, эквивалентный межмышечной жировой ткани, привлек большое внимание [35]. Поскольку ослабление скелетных мышц, определяемое с помощью КТ, в значительной степени связано с содержанием липидов в мышцах на основе гистологических данных с окрашиванием масляным красным О и измерениями мышечных триглицеридов в образцах биопсии [36], миостеатоз ранее оценивали косвенно с помощью результатов КТ или МРТ.

Считается, что миофиброз, патологический фиброз в скелетных мышцах, сопровождает миостеатоз и может быть результатом различных событий, включая травму, воспаление и дегенерацию. Последние технологические инновации сделали возможным определение миостеатоза и/или миофиброза с помощью ультразвука. С помощью этого метода было установлено, что миостеатоз и/или миофиброз отрицательно коррелировали с физиологическими показателями у пациентов с ХБП [37].

Кроме того, поскольку миостеатоз и/или миофиброз могут быть вовлечены в системные метаболические и воспалительные расстройства, а также в последующую смертность, необходимы дополнительные исследования для подтверждения влияния миостеатоза и миофиброза на саркопению при прогрессирующей ХБП.

Каким образом ХБП вызывает потерю мышечной массы?

Различные факторы, влияющие на поддержание скелетных мышц у пожилых пациентов с прогрессирующей ХБП/БД. У пожилых пациентов с прогрессирующей ХБП/БД различные факторы взаимодействуют и передают свои эффекты внутриклеточно, таким образом влияя на поддержание скелетных мышц. Инсулин и IGF-1 положительно регулируют поддержание скелетных мышц посредством связывания их родственных рецепторов. Последующая активация мишени комплекса рапамицина млекопитающих (mTOR) C1 через PI3K/Akt необходима для синтеза белка. Одновременно стимулированный инсулином PI3K/Akt увеличивает фосфорилирование FOXO и последующее ингибирование его транслокации в ядро. С другой стороны, миостатин, отрицательный регулятор, связывается с ActRIIB.

Последующее фосфорилирование Smad2/3 снижает активацию Akt и снижает фосфорилирование FOXO. Внутриядерный транслоцированный FOXO активирует транскрипцию MuRF1 и Atrogin-1, что ускоряет деградацию белка через UPS. Дефектный контроль качества митохондрий (нарушения в слиянии-делении) приводит к образованию ROS и вызывает деградацию мышечного белка. Витамин D участвует в дифференцировке и пролиферации мышц, связывая VDR, что сопровождается взаимодействием с метаболизмом мышечного белка. Среди аминокислот лейцин активирует mTORC1, связываясь с Sestrin2, что приводит к синтезу белка. Кроме того, сателлитные клетки, которые могут модулироваться различными вышеупомянутыми факторами, могут способствовать поддержанию мышц [20].

Витамин D

Витамин D является одним из важнейших компонентов, нарушенным на фоне ХБП [38]. Он регулирует не только гомеостаз кальция и метаболизм костей, но и метаболизм скелетных мышц [39]. Отмечается высокая частота развития недостаточности и дефицита витамина D на фоне ХБП [40]. Кроме того, активная форма 1 α ,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)2D] связывается с рецептором витамина D (VDR) и может оказывать разнообразные биологические эффекты посредством геномной и негеномной активности, в то время как была идентифицирована экспрессия VDR в мышечных тканях как животных, так и человека [41]. Другое исследование показало, что хотя синтез 1,25(OH)2D из 25(OH)D опосредован митохондриальной 1 α -гидроксилазой, кодируемой геном Cyp27b1, преимущественно экспрессируемым в почках, миобласты и миотубы C2C12 экспрессируют как VDR, так и CYP27B1 [42].

Следовательно, клетки скелетных мышц, обладают механизмом для реагирования на витамин D. Фактически, добавление 1,25(OH)2D к миобластам C2C12 увеличило экспрессию VDR, снизило пролиферацию клеток и способствовало миогенной дифференцировке. Эти авторы также показали, что 1,25(OH)2D увеличил экспрессию MyoD и впоследствии подавило миостатин в зависимости от времени и, в конечном итоге, увеличил диаметр и размер миоцитов II типа [43]. Результаты, полученные на мышах с делецией рецептора витамина D (VDRKO), также подтверждают роль витамина D в поддержании скелетных мышц. Группа VDRKO показала меньшую мышечную массу и более слабую силу захвата по сравнению с контрольной группой [44].

В другом исследовании сообщалось, что мыши после VDRKO имели меньший диаметр мышечных волокон с аберрантной обратной более высокой экспрессией факторов миогенной дифференцировки по сравнению с мышами дикого типа, что предполагает физиологическую роль витамина D посредством временной регуляции миогенных факторов транскрипции [45].

В этом контексте витамин D (кальцитриол) также, по-видимому, противодействует изменениям скелетных мышц, вызванным ХБП. Сообщалось, что диета с высоким содержанием фосфата ускорила изменения скелетных мышц у крыс с ХБП (нефрэктомия 5/6) по сравнению со стандартной диетой. Кроме того, низкая доза кальцитриола ослабила неблагоприятные изменения скелетных мышц у крыс с ХБП, получавших диету с высоким содержанием фосфата. Интересно, что кальцитриол улучшил количество капилляров, контактирующих с мышечными волокнами. Хотя точные механизмы все еще неясны, витамин D может оказывать плейотропное действие на поддержание скелетных мышц у пациентов с ХБП [46].

Связь между витамином D и скелетными мышцами вероятна у грызунов, в то время как связанные эффекты и механизмы в скелетных мышцах человека еще предстоит установить. Сообщалось, что система витамина D была обнаружена в клетках-предшественниках мышц человека, хотя она была низкой во взрослых скелетных мышцах. Витамин D, по-видимому, способствует самообновлению миобластов и поддерживает пул стволовых клеток-сателлитов посредством модуляции сигнальных путей forkhead box O (FOXO) 3 и Notch [47].

Как правило, оптимальные преимущества для опорно-двигательного аппарата возникают при уровнях 25(OH)D выше 30 нг/мл. Напротив, в оцененных образцах биопсии было обнаружено, что дефицит витамина D коррелирует с дисфункцией скелетных мышц и преимущественно связан с атрофией мышечных волокон II типа [39].

Исследование корреляции между дефицитом витамина D и саркопенией, определяемой на основе массы скелетных мышц конечностей, деленной на массу тела, менее чем на два стандартных отклонения (SD) ниже среднего значения для определенного пола для молодых людей, проведенное с участием 3169 корейских участников, показало, что средняя концентрация 25(OH)D была значительно ниже у лиц с саркопенией, чем у лиц без нее [48].

Garcia L.A. et al. (2011) определили ключевые молекулярные пути, связанные с витамином D, которые отвечают за регуляцию мышц. Он заявил, что добавление 1,25-витамина D к миобластам увеличило экспрессию и ядерную транслокацию рецептора витамина D. Добавление витамина D также способствовало миогенной дифференцировке за счет увеличения экспрессии IGF-1 и фоллистатина и снижения экспрессии миостатина [43].

Sanders K.M. et al. (2014) показали, что недостаточность витамина D у пожилых людей была связана со снижением как минеральной плотности костной ткани, так и мышечных волокон 2-го типа.

Следовательно, менее крепкий скелет в сочетании со сниженной мышечной силой может увеличить риск падений и переломов. Таким образом, поскольку активное лечение витамином D было связано с увеличением мышечной массы у пациентов с ХБП, следует рассмотреть возможность добавления витамина D у пациентов с саркопенией с ХБП [49].

Таким образом, изменение метabolизма витамина D почти всегда присутствует у пациентов с ХБП и повышает риск саркопении. Добавление в пищевой рацион витамина D может быть полезным для пациентов.

Уремические токсины, связанные с белками

Уремические токсины, связанные с белками (protein-bound uremic toxins, PBUT) накапливаются у пациентов с ХБП из-за нарушения почечного клиренса.

Эти растворенные вещества, которые обычно выводятся здоровыми почками, накапливаются при ХБП из-за снижения фильтрации, нарушения канальцевой секреции, патологического метаболизма кишечных микробов и неблагоприятной пищи. PBUT, такие как индоксилсульфат (IS) и p-крезилсульфат (pCS), прочно связываются с белками, такими как сывороточный альбумин, что затрудняет их выведение из организма [50]. К сожалению, IS и pCS эффективно не удаляются с помощью диализа [51].

Индол является побочным продуктом метаболизма триптофана кишечными бактериями. После абсорбции из кишечника индол транспортируется в печень, где он гидроксилируется и сульфируется, превращаясь в IS, который попадает в кровоток и поглощается клетками почечных канальцев через транспортеры органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3. Повышенные уровни IS могут усиливать окислительный стресс, свободные радикалы и воспаление [50].

Связанный с белком уремический токсин pCS вырабатывается кишечными бактериями, которые метаболизируют тирозин и фенилаланин, и обычно выводится через почки. pCS индуцирует никотинамидаденидинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазу для увеличения продукции ROS, что приводит к продукции воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках канальцев, вызывая прогрессирующий почечный фиброз [52]. Высокие концентрации pCS в сыворотке были связаны с более высокими показателями госпитализации и неблагоприятными клиническими исходами, усугублением клинических симптомов уремии и сердечно-сосудистыми заболеваниями [50].

Lin C.J. et al. (2015) провели изучение взаимосвязи IS и pCS с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от всех причин у пациентов с ХБП 3 стадии и выше. В мета-анализ были включены 10 проспективных и одно поперечное исследование с общим числом 1572 пациента. Свободный pCS был значительно связан со смертностью от всех причин среди пациентов с хронической почечной недостаточностью (объединенный OR = 1,16,

95% CI = 1,03–1,30, P = 0,013). Повышенный уровень свободного IS также был значительно связан с повышенным риском смертности от всех причин (объединенный OR = 1,10, 95% CI = 1,03–1,17, P = 0,003). Повышенный уровень свободного pCS был достоверно связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий среди пациентов с хронической почечной недостаточностью (объединенный OR = 1,28, 95% CI = 1,10–1,50, P = 0,002), в то время как свободный IS не был достоверно связан с риском сердечно-сосудистых событий (объединенный OR = 1,05, 95% CI = 0,98–1,13, P = 0,196) [51].

В клинических исследованиях наблюдалась значительная обратная связь между плазменным индоксилсульфатом и массой скелетных мышц у пациентов с ХБП. Результаты ряда исследований показывают, что индоксилсульфат является патогенным фактором саркопении при ХБП.

Sato E. et al. (2016) обнаружили, что причинным патологическим механизмом уремической саркопении являются метаболические изменения, вызванные уремическим токсином индоксилсульфатом. Масс-спектрометрия выявила накопление индоксилсульфата в мышечной ткани мышной модели ХБП. Комплексная метаболомика показала, что индоксилсульфат вызывает метаболические изменения, такие как повышение регуляции гликолиза, включая ускорение пентозофосфатного пути в качестве реакции на антиоксидантный стресс, через ядерный фактор-2. Измененный метаболический поток привел к избыточному антиоксидантному ответу, снижению регуляции цикла трикарбоновых кислот и его влиянию на митохондриальную дисфункцию и дефицит АТФ в мышечных клетках [32].

Lee S.M. et al. (2022) проанализировали связь между уровнями сывороточного миостатина, индоксилсульфатом и саркопенией у пациентов с ХБП, выполнив анализ исходных данных, полученных из исследования RECOVERY (150 пациентов с ХБП). Авторы разделили пациентов на две группы в соответствии со средним значением миостатина (пороговое значение 4,5 нг/мл) и уровнями индоксилсульфата (пороговое значение 0,365 мг/дл). Доля пациентов с саркопенией была выше у пациентов с высоким уровнем индоксилсульфата. Индекс массы скелетных мышц и сила хвата кисти были

значительно ниже у пациентов с высоким уровнем индоксилсульфата. Саркопения была независимо связана с возрастом и уровнем индоксилсульфата после корректировки [15].

В 2022 году Lin Y.L. et al. опубликовали результаты двухлетнего лонгитудинального исследования «Связь уровня индоксилсульфата в сыворотке с массой и силой скелетных мышц у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе». В этом исследовании изучалась взаимосвязь между уровнями индоксилсульфата в сыворотке, мышечной массой и силой у пациентов на ГД. Всего было включено 108 пациентов. Пациентов разделили на две группы на основе медианных значений индоксилсульфата в сыворотке. Измерение индоксилсульфата повторяли через 2 года. Пациенты в группе с высоким уровнем индоксилсульфата имели большую продолжительность ГД и более высокие уровни ТМАО в сыворотке, чем пациенты в группе с низким уровнем индоксилсульфата. Через 2 года наблюдений, в группе с высоким уровнем индоксилсульфата наблюдалась большая абсолютная ($-2,48$ кг против $-0,25$ кг, $p = 0,035$) и относительная потеря силы хвата кисти ($-9,1\%$ против $1,4\%$, $p = 0,036$), чем в группе с низким уровнем индоксилсульфата. Поэтому авторы считают, что индоксилсульфат может играть значительную роль в патогенезе уремической саркопении [53].

Hung K.C. et al. (2023) было показано, что уремические токсины, в том числе индоксилсульфат, оказывают негативное влияние на метаболизм и гомеостаз не только мышечной, но и костной ткани. У пациентов с ХБП могут наблюдаться более высокие показатели переломов и смертности, характерна сниженная минерализация костной ткани, угнетение активности остеобластов и снижение их жизнеспособности. Кроме того, задержка PBUT еще больше ухудшает жизнеспособность и функцию как остеобластов, так и остеокластов. Когда функция почек прогрессивно ухудшается, метаболический ацидоз и гипонатриемия способствуют потере костной ткани [50].

Миостатин

Миостатин, также известный как фактор развития роста-8 (GDF-8), был идентифицирован как отрицательный регулятор роста скелетных мышц.

Суперсемейство трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) охватывает большую группу факторов роста и дифференциации, играющих важную роль в регуляции эмбрионального развития и поддержании гомеостаза тканей у взрослых. Используя полимеразную цепную реакцию, McPherron A.C. et al. (1997) идентифицировали нового члена семейства мышиного TGF- β , фактор роста/дифференциации-8 (GDF-8), который экспрессируется, в частности, в развивающихся у взрослых скелетных мышцах [56].

Миостатин связывается со своим родственным рецептором, рецептором активина типа II B (ActRIIB), и оказывает разнообразные эффекты. После активации Smad2/Smad3

При ХБП уремические токсины, воспаление и метаболические / гормональные изменения, вызывают окислительный стресс, который приводит к потере костной массы и мышечной атрофии. Индоксилсульфат участвует в стимуляции миостатина и нарушении функции митохондрий. На поздних стадиях ХБП (стадии 4–5) в дополнение к повышению уровня PBUT, чрезмерный уровень паратиреоидного гормона оказывает вредное воздействие на метаболизм скелетных мышц. Высокие уровни паратиреоидного гормона увеличивают риск саркопении и повышают активность протеолитической системы UPS, что приводит к потере мышечной массы [50].

Таким образом, повышенные уровни сывороточных индоксилсульфата и р-крезолсульфата могут играть роль в саркопении у пациентов с ХБП.

Однако некоторые исследователи не выявили связь уремических токсинов IS и pCS с саркопенией при ХБП. В работе Caldirol L. et al. (2021) провели поперечное обследование 93 пациентов с прогрессирующей ХБП. Саркопения была выявлена в соответствии с определением EWGSOP2. Недоедание оценивалось по шкале оценки воспаления при недоедании (MIS) и синдрому PEW. Воспалительный статус оценивался по маркерам: сывороточный реактивный белок (CRP), IL-6, TNF- α , MCP-1, IL-10, IL-17, IL-12p70. Авторы обнаружили, что IS и pCS не были связаны с саркопенией, хотя оба токсина были связаны с некоторыми воспалительными путями. Однако была обнаружена положительную связь pCS с синдромом PEW [54]. Кроме того, в работе Margiotta E. et al. (2021), уремические токсины, воспалительные цитокины и малоновый диальдегид не отличались по концентрации у лиц с саркопенией по сравнению с лицами без саркопении, за исключением интерлейкина-10 (IL-10), который был выше у пациентов без саркопении. Несколько семейств и родов бактерий кишечной микрофлоры были связаны с уремическими токсинами и воспалительными цитокинами, хотя ни один из последних существенно не отличался у пациентов с саркопенией по сравнению с пациентами без саркопении [55].

и деfosфорилирования Akt, деградация мышечного белка UPS и аутофагия индуцируются через Атрогин-1 и MuRF1, что приводит к увеличению деградации белка. Миостатин также может ингибировать mTORC1, одну из ключевых молекул в синтезе белка, что приводит к снижению синтеза [20]. Кроме того, Bataille S. et al. (2021) было показано, что миостатин-индуцированный апоптоз происходит посредством активации пути p38-каспазы [57].

Действие миостатина на мышечную ткань на фоне ХБП было подтверждено в ряде экспериментов на животных моделях.

Хорошие результаты продемонстрировали модели ХБП, в которых использовались крысы C57BL/6J (CKD) – крысы с аутосомно-доминантным поликистозом из-за генетических дефектов в гене самцистина и нормальные здоровые крысы. У гетерозиготных самцов (C57BL/6J) азотемия развивалась

в возрасте ~10 недель с прогрессирующим ростом азота мочевины крови и креатинина до терминальной уремии к возрасту ~40 недель. К 30 неделям у нелеченных крыс с ХБП развиваются биохимические отклонения, которые аналогичны прогрессирующему ХБП (стадия 4) у людей, включая вторичный гиперпаратиреоз и гиперфосфатемию. В дополнение к биохимическим отклонениям, было показано, что у этих животных спонтанно развиваются другие проявления минеральных расстройств при ХБП: внеклетная кальцификация и аномальное костеобразование. Таким образом, эта модель животных точно отображает ход прогрессирующего заболевания почек у людей [58, 59].

В экспериментальном исследовании Organ J.M. et al. (2016) выявлено, что у крыс *Cy/+*, у которых развивается прогрессирующая ХБП из-за генетического дефекта, наблюдается прогрессирующее снижение мышечной функции. В возрасте 25, 30 и 35 недель животные прошли оценку *in vivo* функции мышц ног (крутящий момент голеностопного сустава) при дорсифлексии и подошвенной флексии. Тридцатипятинедельные крысы с ХБП продемонстрировали значительно более низкий максимальный крутящий момент при дорсифлексии голеностопного сустава и более короткое время до максимального крутящего момента, а также более длительное время полурастяжения при дорсифлексии и подошвенной флексии по сравнению с нормальными крысами. Результаты этого исследования показывают, что мышечная функция постепенно снижается в модели крысы *Cy/+ CKD*. Функциональное снижение связано с повышенной атрофией мышечных волокон [60].

Кроме того, Avin K.G. et al. (2016) было показано, что по сравнению с контрольными крысами, у крыс *Cy/+* наблюдалась более высокая экспрессия протеолитических маркеров (Atrogin-1 и MuRF-1) в мышцах крыс с ХБП по сравнению с нормой. У животных с ХБП были более высокие показатели окислительного стресса по сравнению с нормой, что подтверждается повышенными уровнями в плазме маркера окислительного стресса, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), повышенной экспрессией сукцинатдегидрогеназы (SDH) и Nox4 в мышцах и измененной морфологией митохондрий. Кроме того, отмечены значительно более высокие уровни миостатина в сыворотке и экспрессию миостатина в скелетных мышцах животных с ХБП по сравнению с нормой. В совокупности эти данные показывают нарушенную регенерацию мышц и признаки протеолиза, связанные с окислительным стрессом и высоким уровнем миостатина в условиях ХБП. Эти изменения, вероятно, играют роль в нарушении функции скелетных мышц, которое существует при ХБП [61].

В исследовании на мышах, выполненном Enoki Y. et al. (2016) выявили участие уремических токсинов в атрофии скелетных мышц, связанной с ХБП. Среди уремических токсинов из группы индол-содержащих соединений, индоксилсульфат (IS) значительно подавлял пролиферацию миобластов. IS увеличивал факторы, связанные с распадом скелетных мышц, такие как активные формы кислорода и воспалительные цитокины (фактор

некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и TGF- β 1). IS также увеличивал выработку генов, связанных с атрофией мышц, миостатина и атрогина-1. Эти эффекты, вызванные IS, подавлялись в присутствии антиоксиданта или ингибиторов переносчика органических анионов и рецептора арильных углеводородов. Введенный IS распределялся по скелетным мышцам и индуцировал выработку супероксида у мышей с полунефрэктомией. Хроническое введение IS значительно снижало вес тела, сопровождавшееся потерей веса скелетных мышц. IS индуцировал экспрессию миостатина и атрогина-1 в дополнение к увеличению выработки воспалительных цитокинов за счет усиления окислительного стресса в скелетных мышцах. Эти данные свидетельствуют о том, что IS может ускорить атрофию скелетных мышц за счет индукции экспрессии миостатина и атрогина-1, опосредованной окислительным стрессом [62].

Таким образом, животные модели показали высокую информативность определения миостатина для диагностики саркопении на фоне ХБП. У людей плазменная или сывороточная концентрация миостатина может использоваться в качестве биомаркера мышечной атрофии.

Еще в 2008 году Zamora E. et al. рассматривали миостатин в качестве потенциального лабораторного биомаркера, который отражает количество мышечной ткани [63].

В обзоре литературы Baczek J. et al. (2020) выявили противоречивые результаты по использованию миостатина при диагностике саркопении. Сложные сопутствующие факторы, влияющие на миостатин включают физиологические переменные (такие как возраст, пол и физическая активность), а также различные расстройства (включая сердечную недостаточность, метаболический синдром, почечную недостаточность и воспалительные заболевания) и различия в методологии лабораторных измерений. Авторы считают, что, хотя миостатин сам по себе может оказаться не подходящим биомаркером саркопении, он может стать важной частью комплексной панели биомаркеров мышечной атрофии [64].

Alexopoulos T. et al. (2021) изучали связь между миостатином и мышечной массой и оценку миостатина как биомаркера саркопении. Было выявлено, что миостатин был ниже у пациентов с саркопенией по сравнению с пациентами без нее ($P < 0,001$) и еще ниже при тяжелой саркопении ($P < 0,001$). В многофакторном анализе миостатин, возраст и альбумин оставались значимыми предикторами низкого скелетно-мышечного индекса после поправки на пол и креатинфосфокиназу. Таким образом, миостатин независимо связан как с массой скелетных мышц, так и с саркопенией. Миостатин в сочетании с креатинфосфокиназой или альбумином являются хорошими суррогатными маркерами для исключения саркопении [65].

В исследовании Кузяровой А.С. с соавт. (2019), была доказана активация миостатина и протеинкиназы β , как маркеров катаболического каскада, с проявлениями PEW у пациентов на ГД. Авторами было установлено, что у пациентов с ХБП 5Д стадии, получающих терапию хроническим ГД активность

миостатина и протеинкиназы β меняется в сторону превалирования деградации белка над процессами синтеза, что создает предпосылки для развития саркопении [66].

Активация системы миостатина и связанный с ней транскрипционной программы способствует деградации белка. Кроме того, идентификация роли миостатина в сосудистой стенке показывает, что его ингибирование может лучше контролировать или предотвращать некоторые эффекты ХБП на сосуды, такие как ускоренный атеросклероз и сосудистая кальцификация. В то

же время, терапия, нацеленная на миостатин, не должна рассматриваться как замена физической активности и пищевых добавок, которые являются обязательными для успешного лечения пациентов с истощением [25].

Таким образом, миостатин ассоциирован как с саркопенией, так и с ХБП, что подтверждается многочисленными исследованиями на животных моделях, и с участием пациентов. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить, является ли миостатин биомаркером саркопении в тяжелых случаях ХБП на фоне ГД.

Гормон роста (GH) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)

GH, IGF-1 и инсулин являются анаболическими факторами, которые приводят к увеличению мышечной массы [67]. Считается, что отклонения в физиологической оси GH и IGF-1 связаны с развитием потери энергии белка при ХБП [68].

Приобретенная резистентность к GH является потенциальной причиной повышенного чистого катаболизма белка у пациентов с ХПН. GH оказывает анаболическое действие у детей и даже у взрослых: синтез белка, снижение распада белка, повышенная мобилизация жира и повышенный глюконеогенез, причем IGF-1 является основным медиатором этих действий. Данные свидетельствуют о том, что уремия и воспалительная среда у пациентов с ХБП связаны с развитием резистентности к GH на клеточном уровне [69].

Рекомбинантный человеческий GH, вводимый в фармакологических дозах, не только улучшает чистый баланс мышечного белка, но и уменьшает воспаление, улучшает сердечно-сосудистый статус, липидный профиль и эритропоэз.

В исследовании Puri L.B. et al. было показано, что интраваскулярное парентеральное питание с физическими упражнениями или без них устраняет чистый отрицательный баланс белка во всем теле и мышцах предплечья, наблюдаемый во время ГД. Фармакологические дозы рекомбинантного человеческого гормона роста представляют собой еще одну потенциальную анаболическую терапию для пациентов на хроническом ГД. Авторы изучили 7 пациентов на хроническом ГД в перекрестном исследовании. Каждый пациент был обследован за 2 часа до, 4 часа во время и 2 часа после сеанса ГД с использованием постоянной инфузии 1-(1-13) C) лейцина. В результате, на фоне введении рекомбинантного гормона роста, улучшался чистый баланс белка, потеря мышечной массы за счет незаменимых аминокислот также была значительно меньше в период до ГД, когда вводился гормон роста (-18 ± 23 по сравнению с -71 ± 20 ммоль/л; $P < 0,05$). Анаболические эффекты гормона роста на весь организм, наблюдавшиеся в период до ГД, сохранялись на протяжении всего исследования, о чем свидетельствует отсутствие значимого взаимодействия или основного эффекта лечения во время ГД и в период после ГД [70].

IGF-1, который ассоциирован с мышечной массой и размером волокон, связывается со своим рецептором и оказывает биологическое действие

[71, 72]. Хотя IGF-1 имеет общий внутриклеточный сигнальный путь с инсулином, по-видимому, он оказывает большее влияние на рост, чем на метаболические эффекты по сравнению с инсулином [73].

В синтезе белка необходима активация mTORC1, вызванная IGF-1, через фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt. В то же время активация пути PI3K/Akt приводит к фосфорилированию белков FOXO. Также сообщалось, что IGF-1 подавлял убиквитинлигазы, такие как Atrogin-1 и MuRF1, посредством Akt-опосредованного ингибирования FOXO1, что предполагает антагонистические эффекты IGF-1 в катаболизме скелетных мышц [74]. Белок mTOR можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении [75].

Интересное исследование на крысиной модели ХБП было опубликовано Liu L. et al. (2021). Формононетин (FMN), который является основным биоактивным изофлавоновым соединением в *Astragalus membranaceus*, оказывает противовоспалительное действие и стимулирует миогенную дифференцировку. Авторы провели изучение эффектов и механизмов FMN в отношении мышечной атрофии при ХБП. В этом исследовании крысы с ХБП и миотубы C2C12, индуцированные фактором некроза опухоли α (ФНО- α), использовались для моделей мышечной атрофии *in vivo* и *in vitro*. Результаты показали, что FMN значительно улучшил функцию почек, статус питания и воспалительные маркеры у крыс с ХБП. Значения веса тела, веса передней большеберцовой и икроножной мышц, а также CSA скелетных мышц были значительно выше у крыс, получавших лечение FMN. Кроме того, FMN значительно подавлял экспрессию MuRF-1, MAFbx и миостатина в мышцах крыс с ХБП и миотубах C2C12, индуцированных TNF- α . Важно отметить, что FMN значительно увеличивал фосфорилирование PI3K, Akt и FoxO3a, а также экспрессию маркеров миогенной пролиферации и дифференцировки, фактора миогенной дифференцировки D (MyoD) и миогенина в мышцах крыс с ХБП и миотубах C2C12. Аналогичные результаты наблюдались в миотубах C2C12, индуцированных TNF- α , трансфицированных миостатином-малой интерферирующей РНК (si-miostatin). Авторы показали, что FMN улучшает мышечную атрофию, связанную с опосредованным

миостатином путем PI3K/Akt/FoxO3a и функцией сателлитных клеток [76].

Wang H. et al. (2005) исследовали, снижаются ли у пациентов на поддерживающем ГД уровни мРНК скелетных мышц и концентрации мышечных и сывороточных белков определенных факторов роста. В исследование были включены 51 клинически стабильный пациент на поддерживающем ГД (32 мужчины и 19 женщин) и 21 здоровый взрослый (16 мужчин и пять женщин) аналогичного возраста, гендерного состава, расовой/этнической принадлежности, сывороточного альбумина, состава тела и уровня сидячей активности. Пациентам была сделана биопсия правой широкой латеральной мышцы бедра и проведена амплификация мРНК IGF-1, IGF-II, рецептора IGF-1 (IGF-1R), IGF-II-R и миостатина методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Измерялись сывороточные и мышечные IGF-1 и IGF-II, сывороточные провоспалительные цитокины, а также сила, мощность и утомляемость мышц ног. В результате, у пациентов на поддерживающем ГД наблюдалось значительное снижение уровней мРНК для мРНК IGF-1Ea ($P < 0,05$), IGF-II ($P < 0,001$) и IGF-1R ($P < 0,001$) по сравнению с нормальными контрольными группами. У пациентов на поддерживающем ГД мышечный белок IGF-1, сывороточный IGF-II и TNF- α были повышенены, тогда как CRP и IL-6 были нормальными. У пациентов на поддерживающем ГД были снижены мышечная сила и мощность, но не утомляемость [77].

Помимо прямого воздействия на скелетные мышцы, IGF-1, по-видимому, участвует в дисфункции сателлитных клеток, вызванной ХБП.

Zhang L. et al. (2010) в эксперименте на мышиных моделях ХБП исследовали функцию сателлитных мышечных клеток. Изолированные сателлитные клетки от мышей с ХБП имели меньше MyoD, главного переключателя активации сателлитных клеток, и подавляли образование миотуб по сравнению с контрольными мышами. In vivo ХБП задерживала регенерацию поврежденных мышц и снижала экспрессию MyoD и миогенина, что позволяет предположить, что ХБП нарушает пролиферацию и дифференциацию сателлитных клеток. В изолированных сателлитных клетках от контрольных мышей IGF-1 увеличивал экспрессию миогенных генов через Akt-зависимый путь. ХБП нарушила фосфорилирование Akt в сателлитных клетках после травмы мышцы. Чтобы проверить, может ли нарушение сигнализации IGF-1 быть причиной снижения функции сателлитных клеток при ХБП, авторы создали мышь с нокаутом индуцируемого рецептора IGF-1 и обнаружили нарушение функции сателлитных клеток и регенерации мышц. Кроме того, как у мышей с ХБП, так и у мышей с нокаутом рецептора IGF-1 развился фиброз в регенерирующих мышцах. Таким образом, Zhang L. et al. считают, что нарушенная сигнализация IGF-1 при ХБП не только приводит к аномальному метаболизму белка в мышцах, но и нарушает функцию сателлитных клеток и способствует фиброзу в регенерирующих мышцах [78].

Следовательно, нарушенная сигнализация IGF-1 может быть связана с дисфункцией сателлитных клеток, а также с катаболизмом белка при саркопении, связанной с ХБП.

Физическая неактивность и малоподвижный образ жизни у пожилых пациентов с ХБП и ГД

Физическая активность постепенно снижается с возрастом, и многие пациенты с ГД демонстрируют большую тенденцию к физической неактивности. Пациенты на диализе имеют сниженную переносимость физических нагрузок по сравнению с малоподвижными лицами того же возраста. Причины этой слабости полностью не выяснены, но физическая неактивность может быть спо собствующим фактором. Чтобы разорвать порочный круг между физической неактивностью и смертностью, упражнения могут быть одним из наиболее многообещающих и обнадеживающих подходов [20].

Связь физической активности с недоеданием была исследована Johansen K.L. et al. у пациентов с ГД и здоровых малоподвижных лиц. Целью исследования было определить, являются ли пациенты на ГД менее активными, чем здоровые малоподвижные лица, и изучить клинические корреляты уровня физической активности в группе пациентов на ГД. В исследовании приняли участие 34 пациента на ГД и 80 здоровых малоподвижных лиц. Физическая активность измерялась в течение семи дней с помощью трехмерного акселерометра и анкеты активности. В результате, значения двигательной активности для пациентов на диализе

и контрольной группы составили $104\,718 \pm 9631$ и $161\,255 \pm 6792$ условных единиц в день соответственно ($P < 0,0001$). Расчетные значения расхода энергии, полученные из анкеты, составили $33,6 \pm 0,5$ ккал/кг/день и $36,2 \pm 0,5$ ккал/кг/день ($P = 0,002$). Разница между пациентами на диализе и контрольной группой увеличивалась с возрастом. Среди пациентов на диализе некоторые показатели состояния питания коррелировали с уровнем физической активности, включая концентрацию сывороточного альбумина ($r = 0,58$, $P = 0,003$), концентрацию сывороточного креатинина ($r = 0,37$, $P = 0,03$) и фазовый угол, полученный с помощью анализа биоэлектрического импеданса ($r = 0,40$, $P = 0,02$). Авторы доказали, что пациенты на ГД менее активны, чем здоровые малоподвижные контрольные лица, и эта разница более выражена среди пожилых людей. Существует связь между уровнем физической активности и состоянием питания среди пациентов на диализе [79].

Скелетная мышца характеризуется как динамический орган, и мышечные сокращения могут играть особую роль в гомеостазе скелетной мышцы. Fujita S. et al. (2007), было показано, что аэробные упражнения улучшают синтез мышечного белка, стимулированный инсулином, у пожилых

людей, хотя старение ослабляет анаболическое действие инсулина на скелетные мышцы. Серия аэробных упражнений восстанавливает анаболический ответ мышечных белков на инсулин за счет улучшения эндотелиальной функции и сигнализации Akt/mTOR у пожилых людей [80].

Упражнения также могут противодействовать истощению мышц, вызванному ХБП.

Используя мышей с ХБП, вызванных субтотальной нефрэктомией, Wang X.H. et al. (2009) были изучены эффекты силовых упражнений (мышечная перегрузка) и тренировок на выносливость (бег на беговой дорожке) на истощение скелетных мышц. Хотя оба типа упражнений подавляли деградацию мышечного белка, вызванную ХБП, специфические эффекты между ними различались, так как улучшение синтеза мышечного белка наблюдалось у мышей с силовыми упражнениями, но не у тех, кто тренировался на выносливость. Кроме того, эти результаты показали, что силовые упражнения противодействовали вызванному ХБП подавлению фосфорилирования S6K и mTORC1 в мышцах, что приводило к поддержанию синтеза белка. У этих мышей силовые упражнения, но не тренировки на выносливость, увеличили количество клеток-предшественников мышц [81].

Molsted S. et al. (2015) провели исследование для оценки влияния высокointенсивных силовых тренировок на количество сателлитных клеток и миоядер в мышцах пациентов, проходящих диализ. Содержание миоядер в волокнах типа II, но не типа I, увеличилось с тренировкой. Повышенное содержание миоядер в мышечных волокнах II типа у пациентов на диализе, выполняющих силовые тренировки, позволяет предположить, что дисфункция СМ не является ограничивающим фактором для роста мышц [82].

Из всех методов лечения саркопении на фоне ХБП, аэробные и силовые упражнения показали профилактику и снижение скорости дегенерации мышц. Были испробованы различные фармакологические агенты для воздействия на различные этапы известных патогенетических путей,

включая использование андрогенов и анаболических стероидов, коррекцию дефицита витамина D, использование добавок гормона роста и подавление пути UPS. Хотя некоторые из этих методов имели полезные результаты в экспериментах на животных, испытания на людях все еще редки [29].

Доказано влияние регулярной физической активности пациентов на ГД не только на функцию мышц, но и на состояние сердечно-сосудистой системы в целом.

В новейшем исследовании (Hull K.L. et al., 2024), «Влияние физической активности на суррогатные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на гемодиализе» изучалась связь между количеством шагов в день и суррогатными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, включая фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и собственный T1 (маркер диффузного фиброза миокарда) в популяции ГД. Всего было включено 107 участников [возраст $56,3 \pm 14,1$ лет, 79 (73,8%) мужчин]. Медианное количество шагов в день составило 2558 (межквартильный размах 1054–4352). Были выявлены значимые связи между количеством шагов и фракцией выброса левого желудочка ($\beta = 0,292$; $P = 0,009$) и между количеством шагов и нативным T1 ($\beta = -0,245$; $P = 0,035$). Результаты предполагают связь между количеством шагов в день и параметрами здоровья сердечно-сосудистой системы в популяции пациентов на ГД [83].

Польза регулярной физической активности была исследована Gollie J.M. et al. (2024). Упражнения обеспечивают защитные преимущества для поддержания здоровья и функций с возрастом, даже при наличии ХБП. Авторы представили современный комплексный обзор влияния физических тренировок на сосудистые эндотелиальные клетки-предшественники на клеточном уровне; сердечно-сосудистые, опорно-двигательные и нервные факторы на системном уровне; а также физическую функцию, слабость и утомляемость на уровне всего организма у пациентов с ХБП [14].

Заключение

Саркопения связана с повышенной заболеваемостью и смертностью при ХБП. Патогенетический механизм потери скелетных мышц при ХБП, сложный и многофакторный. Снижение мышечной массы является почти постоянной чертой у пациентов с почечной недостаточностью и служит сильным предиктором заболеваемости и смертности, особенно у пациентов с ХБП, зависящих от диализа. Уремическая саркопения является результатом дисбаланса между регенерацией и дегенерацией мышц из-за различных гормональных и физических факторов. Саркопения включает в себя множество факторов риска. Все эти факторы риска, наряду со сложными патофизиологическими

механизмами ХБП, активируют нисходящие пути, которые в конечном итоге увеличивают деградацию мышц, одновременно снижая их регенерацию. Негативную роль играют дефицит витамина D, активация миостатина, уменьшение действия гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1. У пациентов, находящихся на гемодиализе наблюдается снижение физической активности, что ещё более усугубляет потерю скелетно-мышечной массы. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов патогенеза саркопении на фоне хронической почечной патологии и разработки эффективных лечебных мероприятий.

Литература | References

1. Andreev D.A., Kamynina N.N. Modern Trends, Examples and Methods for Assessing Physical Activity of City Residents. *City Healthcare*. 2024;5(2):125–139. doi: 10.47619/2713–2617.zm.2024.v.5i2;125–139.
Андреев Д.А., Камынина Н.Н. Современные направления, примеры и методы оценки физической активности населения мегаполисов. Здоровье мегаполиса. 2024;5(2):125–139. doi: 10.47619/2713–2617.zm.2024.v.5i2;125–139.
2. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2020–11–46.
Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Руничина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. doi: 10.37586/2686–8636–1–2020–11–46.
3. Kотова М.В., Максимов С.А., Шальнова С.А. et al. Levels and types of physical activity in Russia according to the ESSE-RF study: is there a trace of the COVID-19 pandemic? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3787. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3787.
Котова М.Б., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Уровни и виды физической активности в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли след пандемии COVID-19? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3787. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3787.
4. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. et al. Possibilities of using branched-chain amino acids for the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):106–114. doi: 10.29413/ABS.2023–8.3.11.
Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Возможности применения аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (BCAA) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(3):106–114. doi: 10.29413/ABS.2023–8.3.11. []
5. Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Muscle metabolism in older adults. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(2):96–102. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–2–2022–96–102.
Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. Метabolизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(2):96–102. doi: 10.37586/2686–8636–2–2022–96–102.
6. Naumov A.V., Khovasova N.O., Moroz V.I. et al. Locomotive syndrome: a new view of fragility in older age. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(3):372–378. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–3–2021–364–370.
Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., и др. Локомотивный синдром: новое представление о хрупкости в пожилом возрасте. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(3):372–378. doi: 10.37586/2686–8636–3–2021–364–370.
7. Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Pathogenetic and Clinical Relationships between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sarcopenia and Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):40–48. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–40–48.
Сергеева В.А., Руничина Н.К. Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструк-
- тивной болезни легких, саркопении и старческой астении. Российский журнал гериатрической медицины. 2024;(1):40–48. doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–40–48.
8. Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A. et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.
Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошунова Е.А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3655. doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.
9. Pleshchchev I.E., Achkasov E.E., Nikolenko V.N. et al. Methods of physical rehabilitation of elderly people for the prevention and treatment of sarcopenia. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 80–92. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2023–8.2.8.
Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н. и др. Роль и специфика физических нагрузок при саркопении у пожилых людей. Acta biomedica scientifica. 2023; 8(2): 80–92. doi: 10.29413/ABS.2023–8.2.8.
10. Berns S.A., Sheptulina A.F., Mamutova E.M. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.
Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.
11. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
12. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Bobkova I.N. et al. Chronic Kidney Disease in Older Adults. Consensus Statement of Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Scientific Society of Nephrologists of Russia and Eurasian Association of Therapists. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):6–20. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–6–20.
Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Научного общества нефрологов России и Евразийской ассоциации терапевтов. Российский журнал гериатрической медицины. 2024;(1):6–20. doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–6–20.
13. Merkushova L.I., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. Kidney aging. Geriatric view. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):76–81. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2021–76–81.
Меркушева Л.И., Руничина Н.К., Ткачева О.Н. Старение почки. Взгляд гериатра. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):76–81. doi: 10.37586/2686–8636–1–2021–76–81.
14. Gollie J.M., Ryan A.S., Sen S. et al. Exercise for patients with chronic kidney disease: from cells to systems to function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2024;326(3): F420–F437. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2023.
15. Lee S.M., Han M.Y., Kim S.H. et al. Indoxyl Sulfate Might Play a Role in Sarcopenia, While Myostatin Is an Indicator of Muscle Mass in Patients with Chronic

- Kidney Disease: Analysis from the RECOVERY Study. *Toxins (Basel)*. 2022;14(10):660. Published 2022 Sep 23. doi: 10.3390/toxins14100660.
16. Lavrishcheva I.V., Rumyantsev A. Sh., Kulaeva N.N., Somova V.M. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5d stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):60–66. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66.
Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш., Кулаева Н.Н., Сомова В.М. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5д стадии. Нефрология 2020;24(1):60–66. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66.
 17. Okamura M., Konishi M., Butler J., Kalantar-Zadeh K., von Haehling S., Anker S.D. Kidney function in cachexia and sarcopenia: Facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Aug;14(4):1589–1595. doi: 10.1002/jcsm.13260.
 18. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–398. doi: 10.1038/sj.ki.5002585.
 19. Hanna R.M., Ghobry L., Wassef O., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202–211. doi: 10.1159/000504240.
 20. Mori K. Maintenance of Skeletal Muscle to Counteract Sarcopenia in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Especially Those Undergoing Hemodialysis. *Nutrients*. 2021;13(5):1538. Published 2021 May 2. doi: 10.3390/nu13051538.
 21. Pupim L.B., Caglar K., Hakim R.M., Shyr Y., Ikizler T.A. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int.* 2004;66(5):2054–2060. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00978.x.
 22. Mak R.H., Cheung W., Cone R.D., Marks D.L. Mechanisms of disease: Cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(9):527–534. doi: 10.1038/ncpneph0273.
 23. Herselman M., Moosa M.R., Kotze T.J., Kritzinger M., Wuister S., Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2000;10(1):7–15. doi: 10.1016/s1051-2276(00)90017-7.
 24. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G., Avram M.M., Kopple J.D. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):864–881. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016.
 25. Verzola D., Barisione C., Picciotto D., Garibotto G., Koppe L. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2019;95(3):506–517. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.010.
 26. Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z.M., Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr [published correction appears in *J Appl Physiol* (1985). 2014 May 15;116(10):1342]. *J Appl Physiol*. (1985). 2000;89(1):81–88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81.
 27. Nilwik R., Snijders T., Leenders M. et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48(5):492–498. doi: 10.1016/j.exger.2013.02.012.
 28. Verdijk L.B., Koopman R., Schaart G., Meijer K., Savelberg H.H., van Loon L.J. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E151–E157. doi: 10.1152/ajpendo.00278.2006.
 29. Mohanasundaram S., Fernando E. Uremic Sarcopenia. *Indian J Nephrol*. 2022;32(5):399–405. doi: 10.4103/ijn.inj_445_21.
 30. Sun D.F., Chen Y., Rabkin R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney Int*. 2006;70(3):453–459. doi: 10.1038/sj.ki.5001532.
 31. Xu J., Li R., Workneh B., Dong Y., Wang X., Hu Z. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by microRNA-486. *Kidney Int*. 2012;82(4):401–411. doi: 10.1038/ki.2012.84.
 32. Sato E., Mori T., Mishima E. et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2016;6:36618. Published 2016 Nov 10. doi: 10.1038/srep36618.
 33. Clyne N., Esbjörnsson M., Jansson E., Jogestrand T., Lins L.E., Pehrsson S.K. Effects of renal failure on skeletal muscle. *Nephron*. 1993;63(4):395–399. doi: 10.1159/000187241.
 34. Lewis M.I., Fournier M., Wang H. et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol*. (1985). 2012;112(1):72–78. doi: 10.1152/japplphysiol.00556.2011.
 35. McGregor R.A., Cameron-Smith D., Poppitt S.D. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan*. 2014;3(1):9. Published 2014 Dec 1. doi: 10.1186/2046-2395-3-9.
 36. Goodpaster B.H., Kelley D.E., Thaete F.L., He J., Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):104–110. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.104.
 37. Wilkinson T.J., Gould D.W., Nixon D.G.D., Watson E.L., Smith A.C. Quality over quantity? Association of skeletal muscle myosteatosis and myofibrosis on physical function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(8):1344–1353. doi: 10.1093/ndt/gfy139.
 38. Nigwekar S.U., Tamez H., Thadhani R.I. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep*. 2014;3:498. Published 2014 Feb 5. doi: 10.1038/bonekey.2013.232.
 39. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(6):628–633. doi: 10.1097/MCO.0b013e328331c707.
 40. Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Klassova A.T. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Literature review. Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23 (3): 21–28 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.
Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. Нефрология. 2019; 23 (3): 21–28. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.
 41. Molina P., Carrero J.J., Bover J. et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):686–701. doi: 10.1002/jcsm.12218.
 42. Srikuera R., Zhang X., Park-Sarge O.K., Esser K.A. VDR and CYP2B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression

- of myoblast proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;303(4):C396-C405. doi: 10.1152/ajpcell.00014.2012.
43. Garcia L.A., King K.K., Ferrini M.G., Norris K.C., Artaza J.N. 1,25(OH)2vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2011;152(8):2976–2986. doi: 10.1210/en.2011–0159.
 44. Gergis C.M., Cha K.M., Houweling P.J. et al. Vitamin D Receptor Ablation and Vitamin D Deficiency Result in Reduced Grip Strength, Altered Muscle Fibers, and Increased Myostatin in Mice. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(6):602–610. doi: 10.1007/s00223–015–0054–x.
 45. Endo I., Inoue D., Mitsui T. et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003;144(12):5138–5144. doi: 10.1210/en.2003–0502.
 46. Acevedo L.M., López I., Peralta-Ramírez A. et al. High-phosphorus diet maximizes and low-dose calcitriol attenuates skeletal muscle changes in long-term uremic rats. *J Appl Physiol (1985).* 2016;120(9):1059–1069. doi: 10.1152/japplphysiol.00957.2015.
 47. Olsson K., Saini A., Strömberg A. et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1 α ,25(OH)2D3 in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. *Endocrinology.* 2016;157(1):98–111. doi: 10.1210/en.2015–1685.
 48. Kim M.K., Baek K.H., Song K.H. et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3250–3256. doi: 10.1210/jc.2011–1602.
 49. Sanders K.M., Scott D., Ebeling P.R. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):74–81. doi: 10.1007/s11914–014–0193–4.
 50. Hung K.C., Yao W.C., Liu Y.L. et al. The Potential Influence of Uremic Toxins on the Homeostasis of Bones and Muscles in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2023;11(7):2076. Published 2023 Jul 24. doi: 10.3390/biomedicines11072076.
 51. Lin C.J., Wu V., Wu P.C., Wu C.J. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One.* 2015;10(7): e0132589. Published 2015 Jul 14. doi: 10.1371/journal.pone.0132589.
 52. Watanabe H., Miyamoto Y., Honda D. et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83(4):582–592. doi: 10.1038/ki.2012.448.
 53. Lin Y.L., Liu C.H., Lai Y.H. et al. Association of Serum Indoxyl Sulfate Levels with Skeletal Muscle Mass and Strength in Chronic Hemodialysis Patients: A 2-year Longitudinal Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(3):257–265. doi: 10.1007/s00223–020–00719–x.
 54. Caldironi L., Armelloni S., Eskander A. et al. Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Exp Gerontol.* 2021;147:111266. doi: 10.1016/j.exger.2021.111266.
 55. Margiotta E., Caldironi L., Callegari M.L. et al. Association of Sarcopenia and Gut Microbiota Composition in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease, Investigation of the Interactions with Uremic Toxins, Inflammation and Oxidative Stress. *Toxins (Basel).* 2021;13(7):472. Published 2021 Jul 8. doi: 10.3390/toxins13070472.
 56. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* 1997 May 1;387(6628):83–90. doi: 10.1038/387083a0.
 57. Bataille S., Chauveau P., Fouque D., Aparicio M., Koppe L. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(11):1986–1993. doi: 10.1093/ndt/gfaa129.
 58. Cowley B.D. Jr., Grantham J.J., Muessel M.J., Kraybill A.L., Gattone V.H. 2nd. Modification of disease progression in rats with inherited polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(6):865–879. doi: 10.1016/s0272–6386(96)90525–9.
 59. Moe S.M., Chen N.X., Seifert M.F. et al. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int.* 2009;75(2):176–184. doi: 10.1038/ki.2008.456.
 60. Organ J.M., Srisuwananukorn A., Price P. et al. Reduced skeletal muscle function is associated with decreased fiber cross-sectional area in the Cy/+ rat model of progressive kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(2):223–230. doi: 10.1093/ndt/gfv352.
 61. Avin K.G., Chen N.X., Organ J.M. et al. Skeletal Muscle Regeneration and Oxidative Stress Are Altered in Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016;11(8): e0159411. Published 2016 Aug 3. doi: 10.1371/journal.pone.0159411.
 62. Enoki Y., Watanabe H., Arake R. et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep.* 2016;6:32084. Published 2016 Aug 23. doi: 10.1038/srep32084.
 63. Zamora E., Galán A., Simó R. Papel de la miostatina en la afectación muscular asociada a las enfermedades crónicas [Role of myostatin in wasting syndrome associated with chronic diseases]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(15):585–590. doi: 10.1157/13128019.
 64. Baczek J., Silkiewicz M., Wojszel Z.B. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients.* 2020;12(8):2401. Published 2020 Aug 11. doi: 10.3390/nut12082401.
 65. Alexopoulos T., Vasilieva L., Kontogianni M.D. et al. Myostatin in combination with creatine phosphokinase or albumin may differentiate patients with cirrhosis and sarcopenia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(5): G543–G551. doi: 10.1152/ajpgi.00184.2021.
 66. Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M. et al. Molecular bases of muscular definition: the role of myostatin and proteinkinase β in progression of protein-energy waste in patients on hemodialysis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(2): 126–132. (In Russ.) doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–2–126–132.
 - Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М. и др. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы β в прогрессировании белконо-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 126–132. doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–2–126–132.
 67. Trobec K., von Haehling S., Anker S.D., Lainscak M. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(4):191–200. doi: 10.1007/s13539–011–0043–5.

68. Mehls O., Tönshoff B., Blum W.F., Heinrich U., Seidel C. Growth hormone and insulin-like growth factor I in chronic renal failure – pathophysiology and rationale for growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1990;370:28–35. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11666.x.
69. Garibotto G., Russo R., Sofia A. et al. Effects of uremia and inflammation on growth hormone resistance in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int.* 2008;74(7):937–945. doi: 10.1038/ki.2008.345.
70. Pupim L.B., Flakoll P.J., Yu C., Ikizler T.A. Recombinant human growth hormone improves muscle amino acid uptake and whole-body protein metabolism in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1235–1243. doi: 10.1093/ajcn/82.6.1235.
71. Coleman M.E., DeMayo F., Yin K.C. et al. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995;270(20):12109–12116. doi: 10.1074/jbc.270.20.12109.
72. DeVol D.L., Rotwein P., Sadow J.L., Novakofski J., Bechtel P.J. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol.* 1990;259(1 Pt 1): E89–E95. doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.1.E89.
73. Mori K., Giovannone B., Smith R.J. Distinct Grb10 domain requirements for effects on glucose uptake and insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;230(1–2):39–50. doi: 10.1016/j.mce.2004.11.004.
74. Gellhaus B., Böker K.O., Schilling A.F., Saul D. Therapeutic Consequences of Targeting the IGF-1/PI3K/AKT/FOXO3 Axis in Sarcopenia: A Narrative Review. *Cells.* 2023;12(24):2787. Published 2023 Dec 7. doi: 10.3390/cells12242787.
75. Gasanov M.Z. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronoc kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018; 22 (5): 9–16 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16.
Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. Нефрология 2018; 22 (5): 9–16. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16.
76. Liu L., Hu R., You H. et al. Formononetin ameliorates muscle atrophy by regulating myostatin-mediated PI3K/Akt/FoxO3a pathway and satellite cell function in chronic kidney disease. *J Cell Mol Med.* 2021;25(3):1493–1506. doi: 10.1111/jcmn.16238.
77. Wang H., Casaburi R., Taylor W.E., Aboellail H., Storer T.W., Kopple J.D. Skeletal muscle mRNA for IGF-IIEa, IGF-II, and IGF-I receptor is decreased in sedentary chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(1):352–361. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00409.x.
78. Zhang L., Wang X.H., Wang H., Du J., Mitch W.E. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-I signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(3):419–427. doi: 10.1681/ASN.2009060571.
79. Johansen K.L., Chertow G.M., Ng A.V. et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int.* 2000;57(6):2564–2570. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00116.x.
80. Fujita S., Rasmussen B.B., Cadenas J.G. et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes.* 2007;56(6):1615–1622. doi: 10.2337/db06-1566.
81. Wang X.H., Du J., Klein J.D., Bailey J.L., Mitch W.E. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int.* 2009;76(7):751–759. doi: 10.1038/ki.2009.260.
82. Molsted S., Andersen J.L., Harrison A.P., Eidemak I., Mackey A.L. Fiber type-specific response of skeletal muscle satellite cells to high-intensity resistance training in dialysis patients. *Muscle Nerve.* 2015;52(5):736–745. doi: 10.1002/mus.24633.
83. Hull K.L., Abell L., Adenwalla S.F. et al. Impact of physical activity on surrogate markers of cardiovascular disease in the haemodialysis population. *Clin Kidney J.* 2024;17(7): sfae198. Published 2024 Jun 28. doi: 10.1093/ckj/sfae198.