

© М.З. Гасанов, 2021  
УДК 616.74-007.23:616.61]-092

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58

*М.З. Гасанов*

## САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Кафедра внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

### РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой хроническое катаболическое состояние, сопровождаемое саркопенией, проявляющейся снижением мышечной массы, силы и выносливости. Согласно определению Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей (EWGSOP) саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность. Ее распространенность у пациентов с ХБП, по разным данным, варьирует от 3,9 до 65,5% в зависимости от пола, возраста и стадии заболевания. Она развивается в результате дисбаланса между деградацией белка и его синтезом. Развитие мышечной атрофии сопряжено с окислительным стрессом, воспалительным процессом и приводит к прогрессированию атеросклероза. Представленный научный обзор содержит современные сведения по проблеме саркопении у пациентов с ХБП, распространенности, молекулярных основах патогенеза, а также ее вклада в сердечно-сосудистый риск и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в обсуждаемой группе.

**Ключевые слова:** саркопения, мышечная атрофия, хроническая болезнь почек, воспаление, окислительный стресс

*M.Z. Gasanov*

## SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE, PATHOGENESIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov, Russia

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a chronic catabolic condition accompanied by sarcopenia, manifested by decreased muscle mass, strength, and endurance. As defined by the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP), sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with an increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability, and mortality. Its prevalence in patients with CKD, according to various sources, varies from 3.9 to 65.5%, depending on gender, age, and stage of the disease. It develops as a result of an imbalance between protein degradation and synthesis. The development of muscle atrophy is associated with oxidative stress, inflammation, and leads to the progression of atherosclerosis. This scientific review contains current information on the problem of sarcopenia in patients with CKD, its prevalence, the molecular basis of pathogenesis, as well as its contribution to cardiovascular risk and mortality from cardiovascular diseases in the discussed group.

**Keywords:** sarcopenia, muscle wasting, chronic kidney disease, inflammation, oxidative stress

Для цитирования: Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология* 2021;25(1):47-58. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58

For citation: Gasanov M.Z. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):47-58. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-47-58

### ВВЕДЕНИЕ

Проблемой саркопении в мире ученые активно занимаются с начала 1990-х годов, причем первые

работы были посвящены изучению этого вопроса преимущественно у пожилых [14–16].

Термин впервые был предложен в 1989 году про-

### Контактная информация:

Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, канд. мед. наук, доцент кафедры. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

### Corresponding author:

Gasanov M.Z. 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

фессором Гарвардской медицинской школы и частного исследовательского университета Тафтса Ирвином Розенбергом. В своей статье он подчеркивал важность этой проблемы, отмечая негативное влияние снижения мышечной массы на физическую активность пациента [1]. Причины этих нарушений связаны не только с изменением качественного состава мышц, уменьшением размера, количества и сократительной способности мышечных волокон, но и с их замещением жировой тканью [2].

Существуют несколько профессиональных научных сообществ, которые занимаются изучением этой темы, проведением клинических исследований, анализом достижений в этой области, а также подготовкой клинических рекомендаций. К ним относятся Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN), Общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих заболеваний (SSCWD), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS), Фонд Национального института здоровья (FNIH), Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) и другие [3].

В 2019 году экспертами EWGSOP был опубликован третий пересмотр (первая публикация была в 2010 году [4]) клинических рекомендаций по данной проблеме [5]. В документе актуализирована информация по диагностике саркопении, классификации, оценке тяжести и прогноза пациентов.

Согласно последнему определению EWGSOP, саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность. Саркопения характерна для пожилых, однако может встречаться и в более раннем возрасте [5].

Определение частоты встречаемости и особенностей течения этого клинического состояния сегодня проводится у пациентов с сахарным диабетом [17], циррозом печени [18], онкологическими заболеваниями [19] и др.

Особый интерес представляет изучение этого вопроса в группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на разных стадиях болезни [8, 10–13, 20]. Это связано, прежде всего, с высокой распространенностью ХБП, которая составляет 11–13% в популяции, а также с повышенной частотой встречаемости факторов, способствующих прогрессированию саркопении в этой группе пациентов: уремическая интоксикация [21, 22], системный воспалительный процесс [23–25], окислительный стресс [26, 27], анемия [28–30] и др. [6].

С целью выявления саркопении у пациентов с ХБП различными научными коллективами применялись, в том числе, критерии EWGSOP [7–9]. Однако, несмотря на возможности и многообразие критериев оценки, единой позиции экспертов в диагностике этой проблемы у пациентов с патологией почек нет, что представляет научную проблему.

### **Распространенность**

Распространенность саркопении у пациентов с ХБП зависит от ряда факторов: пол, возраст, стадия заболевания, применение программного гемодиализа, критерии, которые были использованы для ее идентификации и другие.

В исследовании Zhou и соавт. саркопения верифицировалась по двум параметрам (мышечная масса и мышечная сила) у пациентов с ХБП 3–5 стадий, имела гендерные различия, встречаясь в 2 раза чаще у мужчин (16%), чем у женщин (8%) [31].

Pereira и соавт. провели сравнительное исследование, в котором продемонстрировали вклад различных методик в диагностику саркопении с использованием двух критериев. Группу составили 287 больных с ХБП 3–5 стадий. Всем пациентам была выполнена оценка мышечной силы с применением кистевого динамометра и мышечной массы, определенной тремя способами: А – с помощью параметра окружности мышц плеча (ОМП <90% от должной), В – глобальной субъективной оценки (SGA) и С – индекса скелетно-мышечной массы (ИСММ <10,76 кг/м<sup>2</sup> для мужчин и ИСММ <6,76 кг/м<sup>2</sup> для женщин), полученного по результатам биоимпедансометрии. В зависимости от сочетания мышечной силы с одним из трех расчетных показателей А, В и С распространенность саркопении в группе составила 9,8, 9,4 и 5,9% соответственно [32].

В другой работе, посвященной этой проблеме, Sousa и соавт. изучали распространенность саркопении у пациентов на додиализных стадиях ХБП по критериям двух экспертных групп EWGSOP и FNIH в сравнительном аспекте. В среднем она составила 11,9 и 28,7% соответственно. Согласно этим протоколам, проводилась оценка трех параметров: мышечной силы, мышечной массы и мышечной производительности (по результатам TUG-теста «Встань и иди» и теста 6-минутной ходьбы). Авторами была установлена прямая связь между прогрессированием ХБП и увеличением частоты встречаемости саркопении: 34,5% (стадии 2 и 3А) и 65,5% (стадии 3Б, 4 и 5) [20]. Стоит отметить, что показатель мышечной производительности вносил наибольший вклад в распространенность саркопении в группе, что, вероятно, повлияло на окончательный результат.

На риск развития саркопении при ХБП оказывает влияние не только возраст, но и статус питания. Повышенное потребление белка в сутки приводит к гиперфилтрации, увеличению внутриклубочкового давления, избыточному образованию азотистых оснований и др. [33]. В связи с чем пациентам на додиализных стадиях ХБП рекомендуется ограничение потребления животного белка, что имеет некоторые негативные последствия в виде компенсаторного усиления катаболизма, в том числе, в мышечной ткани. Развивающееся снижение мышечной массы в этой группе пациентов является предиктором истинной саркопении. В работе Claudia D'Alessandro и соавт. было показано, что у мужчин с ХБП 3б–5 стадий (n=80), придерживающихся малобелковой диеты, но имеющих надлежащий суточный калораж, в старческом возрасте саркопения развивалась чаще (55%), чем в группе пожилых пациентов (12,5%) [9].

Снижение обсуждаемых показателей саркопении также происходит в группе пациентов с терминальной ХПН, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). Бразильские ученые Lamasca и соавт. в своей работе произвели попытку оценки распространенности снижения мышечной массы и/или силы у 102 пожилых пациентов (средний возраст  $70,7 \pm 7$  лет) с ХБП 5Д стадии. Для подтверждения саркопении применялись клинические критерии IWGS и EWGSOP, которые предполагают различные пороги отсечения обсуждаемых параметров. В зависимости от того, какие методы применялись для оценки мышечной массы (денситометрия, биоимпедансометрия, суммарная толщина кожных складок, окружность икроножной мышцы, окружность мышц плеча и др.) и какие комбинации этих результатов с показателями кистевой динамометрии учитывались при расчетах, саркопения встречалась в 3,9–63,3% случаев [34].

Rep и соавт. при помощи биоимпедансометрии и кистевой динамометрии выявили саркопению (15% у мужчин и 11,8% у женщин) пациентов с ХБП, получавших лечение программным ГД (n=131). При дальнейшей рандомизации групп была обнаружена связь обсуждаемого параметра с возрастом. Так, среди пациентов старше 50 лет саркопения встречалась у 18% пациентов, а старше 60 лет – у 33,3% больных [35].

Снижение мышечной массы и силы было верифицировано также в работе Simone Vettoretti и соавт. Этот показатель составил 24% среди пожилых пациентов (средний возраст  $\geq 65$  лет) с ХБП 3б–5 стадий (n=113) [62].

Таким образом, анализ реальной распространен-

ности саркопении у пациентов с ХБП на основании имеющихся данных является непростой задачей. Эпидемиологических исследований с большой выборкой пациентов по данной проблеме не проводилось, а цифры, представленные в пилотных работах, в значительной степени разнородны и зависят в большей степени от того, какими критериями ученые пользовались при проведении оценки.

Вероятно, что применение трех критериев EWGSOP или FNIH может быть более предпочтительным для этих целей, однако, это требует дальнейшего изучения в более крупных исследованиях.

Существующие клинические исследования в области изучения распространенности саркопении у пациентов с ХБП демонстрируют отсутствие единых диагностических подходов к этой проблеме. В связи с чем с целью ее решения требуется разработать индивидуальный алгоритм диагностики саркопении в этой группе с учетом патогенетических особенностей потери мышечной массы, что имеет, прежде всего, важное прогностическое значение. Очевидно, что его создание и спецификация критериев внесут коррективы в существующие знания в этом вопросе и повысят качество и информативность оценки.

#### **Патогенез**

Патогенез саркопении при ХБП является многокомпонентным и имеет сложную молекулярную основу. Ключевым аспектом в ее развитии является дисбаланс между синтезом белка и его деградацией. Даже небольшой перевес этой системы в пользу катаболизма приводит к прогрессирующей потере клеточного белка и, как следствие, уменьшению мышечной массы. Центральным регулятором катаболизма/анаболизма мышечной ткани выступает сигнальный белок mTOR [36].

Процесс мышечного истощения реализуется через убиквитин-протеасомную систему (УПС), каспазу-3, лизосомы, миостатин и других участников. А их активность, в свою очередь, потенцируется изменениями, развивающимися на фоне ХБП: метаболическим ацидозом, системным воспалительным процессом, уремической интоксикацией, анемией, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, дисрегуляцией микроРНК и др. Программный гемодиализ, проводимый пациентам с терминальной ХПН, также подавляет синтез белка и индуцирует его деградацию [37].

#### **Метаболический ацидоз и его роль в поддержании катаболизма**

Известно, что метаболический ацидоз у пациентов с ХБП развивается в результате снижения реабсорбции бикарбоната в канальцах почек и его синте-

за, а также нарушения экскреции протонов водорода в виде ионов аммония, что приводит к снижению рН. Механизмы, по которым ацидоз способствует прогрессированию ХБП, полностью не изучены, но могут включать усиление фиброза посредством активации системы комплемента вследствие увеличения концентрации  $\text{NH}_4^+$  в интерстиции, а также повышение уровней эндотелина, ангиотензина II и альдостерона [67, 68]. Вследствие этого происходят усиление деградации белка и торможение его синтеза, формируется саркопения.

Первые экспериментальные работы, подтверждающие эту теорию, проводились еще в 1930-х годах [38]. Однако позже, в середине 1980-х годов ученые вновь вернулись к этой теме. В нескольких работах было показано, что в ответ на метаболический ацидоз умеренно снижался синтез белка в мышечной ткани и существенно ускорялся катаболизм, а курсовое введение бикарбоната в значительной степени подавляло эти процессы [39–42]. В условиях метаболического ацидоза это происходит в результате повышения экспрессии мРНК убиквитина и субъединиц протеасом, отвечающих за внутриклеточный протеолиз в УПС [43]. Стоит отметить, что глюкокортикоиды в данном случае выступают в роли обязательных синергистов по отношению к ацидозу в активации УПС [44, 45].

Тем не менее, предположения о влиянии изменений внутриклеточной рН на деятельность УПС не подтвердились [46]. Требовались дальнейшее изучение природы метаболического ацидоза и поиск сигнальных путей, через которые он реализует свое действие на клетку. Это привело исследователей к обнаружению связи изменений рН и чувствительности клеток к инсулину. Оказалось, что у пациентов с ХБП метаболический ацидоз вызывал инсулинорезистентность по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt пути. Как следствие происходили усиление деградации белка, снижение мышечной массы и развитие саркопии [47].

#### **IGF-1/PI3K/Akt сигнальный путь и белковый обмен**

Нормальное функционирование киназного каскада IGF-1/PI3K/Akt направлено на поддержание анаболических процессов и подавление катаболических. Его запускает инсулин или IGF-1, который связывается со своим рецептором на поверхности клеток и приводит к последовательному фосфорилированию IGF-1, PI3K и Akt. Как результат этого межмолекулярного взаимодействия апрегуляция mTOR приводит к усилению синтеза белка, а инактивация фактора FoxO тормозит его

деградацию, что поддерживает объем мышечной ткани (рис. 1).

Однако, при ХБП активность IGF-1/PI3K/Akt сигнального пути снижается. Это приводит к дефосфорилированию таких транскрипционных факторов, как FoxO3 или FoxO1, которые повышают экспрессию атрогенов (атрогин-1, TRIM63 и других мышечно-специфичных убиквитиновых лигаз) и индуцируют деградацию белка через УПС и аутофагию [48].

Реализация всех межмолекулярных взаимодействий этого каскада довольно обширна. Вместе с тем, стоит выделить еще один регуляторный белок, связанный с ним, – PTEN. Его экспрессия значительно увеличивалась в ответ на развитие инсулинорезистентности у мышей, которых кормили пищей с богатым содержанием жиров. Фосфатаза PTEN деактивирует PI3K и, таким образом, подавляет активность IGF-1/PI3K/Akt [49]. В результате происходят потеря мышечной массы и прогрессирование саркопии.

#### **Система миостатин/активин и обмен мышечной ткани**

В последние годы отмечается смещение парадигмы в отношении нашего понимания эффектов передачи сигналов по миостатин-активинному каскаду. Появление новых доказательств в этой области знаний указывает на значимую роль обсуждаемого сигнального пути во влиянии не только на скелетную мускулатуру, но и на сердце, ремоделирование сосудов, чувствительность к инсулину, старение клеток и процессы фиброза. Многочисленные межмолекулярные взаимодействия миостатина и его эффекты требуют пересмотра сложившейся традиционной концепции. Поэтому изучение этих механизмов может внести существенный вклад в патофизиологию саркопии, воспаления, сосудистого повреждения у пациентов с ХБП. Миостатин представляет собой фактор роста и дифференцировки 8 и является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), который выступает в роли отрицательного регулятора роста мышечной ткани. Он экспрессируется, преимущественно, в скелетной мускулатуре в ответ на различные стимулы, такие как окислительный стресс, воспаление, гипераммониемия, ангиотензин II и глюкокортикоиды [50]. Связываясь с активинным рецептором ActRIIB/A на поверхности плазматической мембраны клетки, он запускает киназный каскад, регулируя процессы миогенеза посредством лигазы транскрипционных факторов (рис. 2).

Уровень миостатина уже на ранних стадиях



Рисунок 1. Схема активации IGF-1/PI3K/Akt-сигнального пути и регуляции обмена мышечной ткани [48].

FoxO – транскрипционный фактор; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IRS1 – субстрат инсулинового рецептора 1; MAFbx – F-box белок мышечной атрофии; Akt – протеинкиназа B, mTOR – серин-треониновая протеинкиназа (мишень рапамицина млекопитающих); PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PTEN – фосфатидинозитол 3,4,5-трифосфат 3-фосфатаза и фосфатаза с двойной субстратной специфичностью; TRIM63 – E3 убиквитин-протеин лигаза.

Figure 1. Scheme of IGF-1 / PI3K / Akt signaling pathway activation and regulation of muscle tissue metabolism [48].

Abbreviations: FoxO, forkhead box protein O; IGF, insulin-like growth factor; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MAFbx, F-box only protein 32; Akt – protein kinase B; mTOR, mammalian target of rapamycin; p, phosphorylated; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase; TRIM63, E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63.

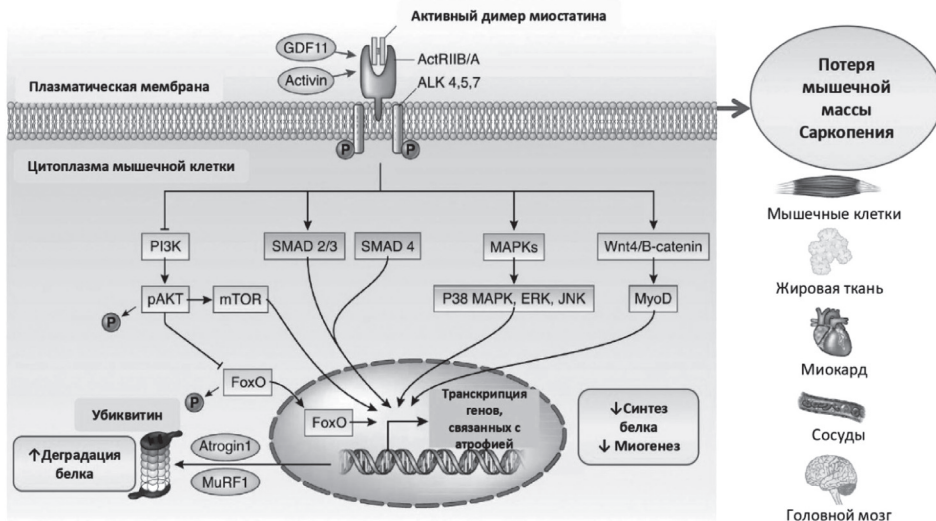
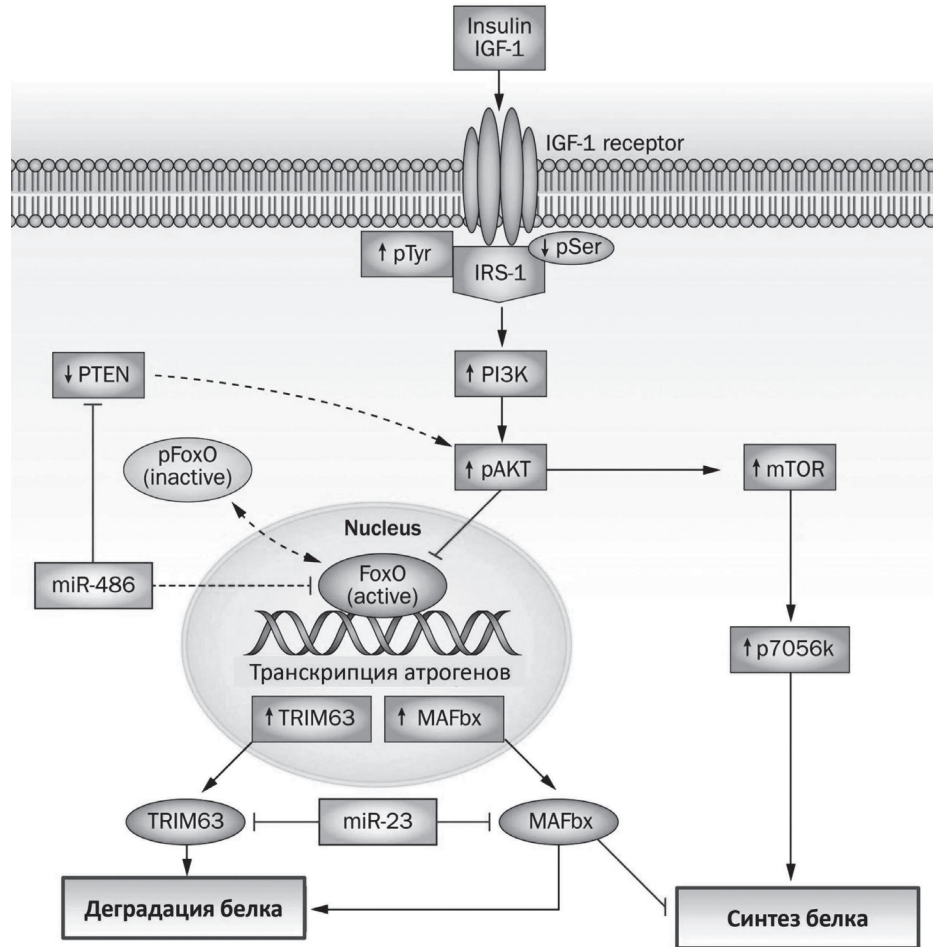


Рисунок 2. Схема сигнального пути миостатина [50]. ATII – ангиотензин II; ERK – внеклеточные регулируемые киназы; GC – глюкокортикоиды; GDF11 – дифференцировочный фактор роста 11; IL-6 – интерлейкин 6; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; mTOR – белок рапамицина млекопитающих; MyoD – фактор миогенной дифференцировки; pAKT – фосфорилированная протеинкиназа B; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.

Figure 2. Representation of the structure of myostatin (MSTN) signaling pathway [50].

Abbreviations: ATII, angiotensin II; ERK, extracellular signal-regulated kinases; GC, glucocorticoids; GDF11, growth differentiation factor 11; IL-6, interleukin-6; JNK, c-Jun N-terminal kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; MyoD, myogenic differentiation; pAKT, phosphorylated Akt; TNF-α, tumor necrosis factor α.

ХБП повышен и отрицательно коррелирует со СКФ [51, 52], что, с одной стороны, приводит к подавлению передачи сигналов с pAkt вниз по каскаду, последующему фосфорилированию факторов группы FoxO, повышению экспрессии убиквитин-Е3-лигаз (атрогина-1 и белка MuRF1) и УПС-опосредованной деградации белка. А с другой стороны – миостатин ингибирует Akt/mTOR путь в ответ на стимуляцию инсулином и IGF-I, снижая активность анаболических процессов и дифференцировки миоцитов.

Dong-Tao Wang и соавт. в небольшой плацебо-контролируемой экспериментальной работе показали, что уровни миостатина у крыс с ХБП были в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой. Они установили, что такое повышение было связано с активацией нуклеарного фактора каппа бета (NF-κB), индуцированного повышенной экспрессией мРНК ФНО-α и ФНО-R1, наблюдаемыми при ХБП [53].

Введение антимиостатиновых химерных антител экспериментальным мышам с ХБП, экспрессия миостатина в мышцах которых была повышена в 2,5 раза, привело к увеличению массы тела животных, приросту мышечной массы, снижению уровней воспалительных цитокинов, улучшению функционирования сателлитных клеток и передачи сигналов вниз по каскаду IGF-1/PI3K/Akt [54].

Таким образом, миостатин можно рассматривать не только в качестве прогностического маркера у пациентов с саркопенией на разных стадиях ХБП, но и в качестве перспективной фармакологической мишени замедления потери мышечной массы в обсуждаемой группе больных.

### **Воспаление и саркопения**

Одним из патогенетических звеньев прогрессирующей потери мышечной массы у пациентов с ХБП является системный воспалительный процесс. Установлено, что такие провоспалительные цитокины и острофазовые белки, как ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИФ-γ, сывороточный белок амилоида А, СРБ, у них в крови повышены [55–57].

В когортном исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) признаки воспаления были обнаружены у 86% пациентов с ХБП, однако, значительное повышение маркеров воспаления отмечалось только у 12% исследуемой группы [58].

Выделяют два основных механизма, по которому ИЛ-6 приводит к усилению протеолиза. По одному из них он повышает экспрессию транскрипционного фактора SOCS-3, являющегося отрицательным регулятором для белка IRS-1. По-

давление последнего, в свою очередь, приводит к нарушению передачи сигналов по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt сигнальному пути и активации каспазной и УПС-опосредованной деградации белка [59]. По другому сценарию ИЛ-6 реализует свое действие также через фактор stat3, активация которого производит эффект, подобный миостатину [60].

Кроме того, в эксперименте на мышах было установлено, что введение ФНО-α и ИЛ-6 вызывало у них мышечную атрофию, в то же время она замедлялась на фоне нейтрализации этих цитокинов. ФНО-α также увеличивает экспрессию миостатина, что ускоряет катаболические процессы в мышечной ткани [61].

Группа итальянских ученых выступила с новой концепцией по этому вопросу. Они полагают, что мышечное истощение при ХБП может быть связано больше с внутримышечным, но не с системным воспалительным процессом. В своей работе они продемонстрировали отсутствие разницы в повышенных уровнях провоспалительных цитокинов в крови пожилых пациентов с ХБП и саркопенией и без таковой, связав это с индивидуальной восприимчивостью мышечной ткани, а также разницей в их нутритивном статусе. Они сделали предположение, что при ХБП имеет место общая активация системного воспалительного ответа, но воспаления самого по себе недостаточно для того, чтобы вызвать развитие саркопении [62].

Благодаря открытиям в области патогенеза ХБП в последнее время всё больше уделяется внимания коррекции осложнений, связанных с ней, в том числе, саркопении. В фокусе ученых находится оценка влияния физических упражнений на темпы потери мышечной массы у пациентов обсуждаемой группы. Воспаление при этом рассматривается в качестве физиологической реакции в ответ на физические упражнения и является важным регулятором активности сателлитных клеток [63].

В настоящее время нет единого мнения по вопросу выбора биомаркеров воспаления, которые следует оценивать у больных с ХБП, а также относительно их пороговых значений. Разные группы ученых предлагают для этих целей определять различные показатели, а также описывают их уровни, основанные на средних значениях и корреляции с клиническими исходами.

Несмотря на то, что концентрации белков острой фазы, про- и противовоспалительных цитокинов имеют тенденцию к совместному увеличению при ХБП, существует несоответствие в скорости и величине повышения отдельных из них. Таким образом, большей информативно-

стью обладает групповой анализ одновременно нескольких показателей, а не их индивидуальная количественная оценка для описания преобладающего воспалительного состояния.

В то же время, уровни маркеров воспаления могут значительно варьировать в организме во времени, что делает неясной достоверность однократного измерения цитокинов для прогнозирования клинических исходов.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении влияния воспаления на развитие мышечного истощения у пациентов с ХБП, его точный вклад в этот процесс остается до конца не исследован, что представляет научный интерес.

### **Окислительный стресс и ХБП**

Окислительный стресс при ХБП развивается в результате дисбаланса между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой [витамины Е и С, глутатион, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и др.]. В результате некоторые биомолекулы, такие как фосфолипиды мембран, белки и ДНК, подвергаются окислению, что приводит к их структурным и функциональным изменениям [64]. Этот процесс происходит, преимущественно, в митохондриях с участием ферментов цитохромоксидазы, в частности цитохрома P450. Побочные продукты этих превращений, такие как активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), способствуют прогрессирующему повреждению клеток, тканей и органов, в том числе почек [65]. Было показано, что наличие окислительного стресса может вызвать значительные изменения в нормальной почке, подобные тем, которые наблюдаются при ХБП. Молекулы окислителей вызывают ишемию почек, повреждение клубочков, гибель клеток и апоптоз, стимулируя при этом выраженный воспалительный процесс.

Вместе с тем, в средних концентрациях АФК и АФА могут выступать в роли вторичных мессенджеров и регулировать передачу сигналов в клетке.

Мышечное истощение сопряжено с повышением продукции провоспалительных цитокинов, а также АФК. Последние вызывают увеличение ФНО- $\alpha$ , который индуцирует экспрессию миостатина через NF- $\kappa$ B, что дополнительно стимулирует образование миостатина, сопровождаемое высвобождением ИЛ-6 в мышцах [66]. Вследствие этого происходит дополнительное увеличение АФК за счет снижения уровней восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (НАДФН-оксидазы) и митохондриальной дисфункции, что замыкает «порочный круг», приводя снова к активации синтеза миостатина. Роль по-

следнего в развитии саркопении при ХБП обсуждалась выше [71].

Х.С. Ling и соавт. выделяют 4 различных пути, по которым развивается окислительный стресс при ХБП: классический окислительный стресс, хлорированный стресс, нитроактивный стресс и карбонильный стресс [69].

Одними из основных представителей АФК, ответственными за развитие окислительного стресса, являются супероксиды ( $\bullet$ O<sub>2</sub>). В физиологических условиях они производятся при участии НАДФН-оксидаз в фагоцитах и эндотелиальных клетках и нейтрализуются СОД с образованием пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Рядом авторов установлено, что при ХБП активность НАДФН-оксидаз значительно повышена, а СОД снижена [70].

В то же время, анионы супероксидов вступают в реакцию с оксидом азота (NO) с образованием сильного окислителя – пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), что снижает доступность NO, приводит к гиперпродукции супероксидов из eNOS, вызывая развитие нитроактивного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Под действием миелопероксидазы (МПО) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и ионы хлора (Cl<sup>-</sup>) метаболизируются в гипохлорную кислоту (HOCl), поддерживая так называемый хлорированный стресс. Повышенное формирование конечных продуктов гликирования (AGEs) приводит к развитию карбонильного стресса, который индуцирует воспалительный процесс при ХБП. В табл. 1 представлены некоторые механизмы развития окислительного стресса, а также нарушения антиоксидантной защиты.

Ввиду низкой концентрации, высокой биологической активности и короткого периода полураспада АФК их прямое выявление *in vivo* представляет определенные сложности, а разовое определение обладает низкой информативностью.

С целью оценки выраженности окислительного стресса обычно определяют уровни следующих циркулирующих биомаркеров: окисленного липопротеина низкой плотности (ox-LDL), AGEs, окисленных белковых тиолов и др. (табл. 2).

На ранних стадиях ХБП в крови пациентов уже могут быть обнаружены некоторые из них, такие как AOPPs, MDA и F2-изопростаны. Их уровень возрастает по мере снижения функции почек, что подтверждает мнение о том, что окислительный стресс усиливается по мере прогрессирования ХБП.

Таким образом, существующие доклинические и клинические исследования показали, что окислительный стресс играет значимую роль в прогрессировании ХБП и потере мышечной массы.



Таблица 1 / Table 1

**Особенности окислительного стресса и нарушений в работе  
антиоксидантной защиты при ХБП [26]**  
**Features of disturbed oxidative/antioxidative balance in CKD [26]**

Механизм развития окислительного стресса и снижения антиоксидантной защиты	Доказательства этих нарушений при ХБП
Митохондриальное дыхание	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение продукции АФК в митохондриях</li> <li>• Митохондриальная дисфункция</li> </ul>
НАДФН-оксидазы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение активности NOX4, вызванной уремическими токсинами, дефицитом цинка, и РААС</li> </ul>
Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушение функции eNOS, вызванная уремическими токсинами, АДМА</li> </ul>
Миелопероксидаза (МПО)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительная корреляция между сывороточными уровнями 8-изо-ПГФ-2<math>\alpha</math> и МПО</li> </ul>
Ксантинооксидазы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение активности ксантинооксидазы при ХБП</li> </ul>
Перекисное окисление липидов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Окислительный стресс, индуцированный в/в применением препаратов железа</li> </ul>
СОД, пероксидазы, глутатион	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение СОД</li> <li>• Истощение запасов глутатиона</li> <li>• Дефицит селена</li> </ul>
Гемоксигеназа 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет данных</li> </ul>
Неферментные антиоксиданты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипоальбуминемия</li> <li>• Дефицит селена</li> <li>• Дефицит цинка</li> </ul>

Примечание. NOX4 – НАДФН-оксидаза 4; АДМА – асимметричный диметиларгинин; 8-изо-ПГФ 2 $\alpha$  – 8-изо-простагландин F2 $\alpha$ ; СОД – супероксиддисмутаза.

Abbreviations: NOX4 – NADPH Oxidase 4; ADMA – asymmetric dimethylarginine; 8-iso-PGF2 $\alpha$  – 8-Iso-Prostaglandin F2 $\alpha$ ; SOD – superoxide dismutase.

Таблица 2 / Table 2

**Циркулирующие биомаркеры окислительного стресса [69]**  
**Circulating biomarkers of oxidative stress [69]**

Типы	Биомаркеры	
Липиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Малондиальдегид (MDA)</li> <li>• Окисленный липопротеин низкой плотности (ox-LDL)</li> <li>• Гидропероксиды липидов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конечные продукты липокисления (ALEs)</li> <li>• Эфиры холестерина</li> <li>• 4-гидроксиноненал</li> </ul>
Производные арахидоновой кислоты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F2-изопростан</li> <li>• Изолевугландины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изофураны</li> </ul>
Углеводы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активные альдегиды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конечные продукты гликирования (AGEs)</li> </ul>
Аминокислоты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цистеин</li> <li>• Гомоцистеин</li> <li>• Нитротирозин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хлоротирозин</li> <li>• Изоаспартат</li> <li>• Карбоксиметиллизин</li> </ul>
Белки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продукты глубокого окисления белков (AOPPс)</li> <li>• Окисление белковых тиолов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбонил</li> <li>• Окисление аминов</li> </ul>
Нуклеиновые кислоты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин</li> </ul>

Окислительное повреждение при этом является не только важным патогенетическим механизмом, но и осложняется уремическим статусом, проведением гемодиализа и наличием сопутствующих заболеваний. Это необходимо учитывать при выборе наиболее подходящего биомаркера. Обсуждаемые показатели являются перспективными в оценке степени выраженности окислительного стресса у пациентов с ХБП и саркопенией, но их клиническое применение требует дальнейшего изучения.

**Уремические токсины и митохондриальная дисфункция**

Уремические токсины, накапливающиеся в организме в условиях ХБП, проявляют биологическую активность. Согласно классификации Европейской рабочей группы по уремикам

токсинам EUTox (2012), в зависимости от размера и связывающих свойств выделяют свободные водорастворимые низкомолекулярные соединения (0,5 кДа), средние молекулы (0,5–60 кДа) и соединения, связанные с белками [72].

Особый интерес представляет последняя группа ввиду их прочного связывания с альбумином, сложностей, ассоциированных с их удалением во время процедуры гемодиализа, а также их влияния на прогрессирование ХБП и развитие ее осложнений. К ним относятся индоксилсульфат (ИС), п-крезил сульфат (ПКС), асимметричный диметиларгинин (АДМА), индолуксусная кислота, гиппуровая кислота, кинуреновая кислота, 3-карбокситетрагидро-5-пропил-2-фуранпропановая кислота и др. Их нефро- и



кардиотоксичность усиливаются окислительным стрессом и системным воспалением [61].

Эти токсины поглощаются клетками с помощью переносчика органических анионов (ПОА) и реализуют свое повреждающее действие через НАДФН-оксидазу, что приводит к увеличению АФК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, индолсодержащие токсины, такие как ИС, действуют также через лиганд арилуглеводородного рецептора (АHR), который работает, в том числе, как один из компонентов УПС. В работе Y. Enoki и соавт. было установлено, что среди уремиических токсинов, связанных с белками, ИС способствовал потере массы скелетных мышц за счет повышения экспрессии атрогина-1 и миостатина [22]. Развитие окислительного стресса, вызванного ИС, подавляло экспрессию ключевого регулятора биосинтеза митохондрий – PGC-1 $\alpha$ , что приводило к митохондриальной дисфункции и усиливало мышечное истощение [73].

Вместе с тем, ИС повышал экспрессию в печени отрицательного регулятора обмена железа – гепсидина [30]. Вследствие дефицита железа и сниженного синтеза эритропоэтина у пациентов с ХБП нарастали анемия и гипоксия, что нарушало процессы тканевого дыхания, усиливало митохондриальную дисфункцию и индуцировало протеолиз.

ПКС является еще одним представителем группы соединений, связанных с белками. Повышение его уровня связано с ухудшением почечной функции и прогрессированием мышечного истощения. Однако в отличие от ИС свое действие ПКС реализует по другому механизму, в частности, за счет уменьшения инсулин-стимулированного захвата глюкозы и снижения передачи сигналов по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt/mTOR-пути [74].

Одним из ключевых маркеров уремиической интоксикации является АДМА. В работе J. Yabuuchi и соавт. была установлена сильная корреляционная связь между повышением его уровня и выраженностью саркопении у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом. АДМА стимулирует протеолиз в мышцах, вероятно, за счет усиления воспалительного процесса, окислительного стресса и инсулинорезистентности. Однако этот механизм до конца не ясен и требует дальнейшего изучения [75].

Таким образом, перечисленные патогенетические механизмы развития саркопении у пациентов с ХБП являются ведущими, но, безусловно, не единственными в этом процессе. Стоит рассматривать не только их индивидуальный, но и содружественный вклад в прогрессирование как ХБП, так

и мышечного истощения. В связи с чем остается перспективным поиск новых межмолекулярных взаимодействий при этом клиническом состоянии, а также комплексная оценка активности внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за обмен мышечной ткани. Это позволит углубить существующие фундаментальные представления об основах развития саркопении при ХБП, расширить возможности для ее фармакологической коррекции и повлиять на прогноз основного заболевания.

#### **Клиническое значение**

Саркопения, развивающаяся на фоне ХБП, представляет собой хроническое состояние, ассоциированное с возрастом и полом, сопровождающееся уменьшением массы, силы и выносливости мышц. Среди пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, ее распространенность составляет около 37% [76], в то время как на более ранних стадиях болезни этот показатель варьирует в пределах 5,9–9,8% [32]. В связи с патогенетическими особенностями развития и прогрессирования этого клинического состояния ряд авторов для обозначения потери мышечной массы на фоне ХБП предлагают использовать термин «уремическая саркопения», подчеркивая причину и происхождение мышечной атрофии [77].

Распространенность и прогностическая роль саркопении у пациентов с ХБП, получающих консервативную терапию, зависят от метода, применяемого для ее оценки. Саркопения, определяемая как снижение мышечной силы (по данным кистевой динамометрии) в сочетании со сниженным ИСММ, определенным при помощи биоимпедансометрии, имеет более сильную связь с риском смерти, чем снижение мышечной силы в сочетании с мышечным истощением по результатам SGA или ОМП. Однако необходимы дальнейшие исследования, проверяющие валидность диагностических критериев саркопении в разных когортах пациентов с ХБП [32].

Выраженность саркопении коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, прогрессированием атеросклероза и, как следствие, повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что составляет более половины всех случаев смерти в этой группе.

Нарастание в крови уровней провоспалительных цитокинов, уремиических токсинов, а также окислительный стресс создают условия для потенцирования экспрессии миостатина в различных клетках и тканях организма, включая скелетные мышцы, гладкомышечные клетки сосудов и циркулирующие клетки воспаления у пациентов с

ХБП. Это вызывает развитие мышечной атрофии, прогрессирование атеросклероза, воспаление, фиброз и старение клеток сосудистой стенки [50].

Некоторые уремические токсины, такие как АДМА, ИС, ПКС, обладают проатерогенными свойствами. В частности, АДМА отводится роль эндогенного ингибитора NO-синтазы и участие в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП [78]. К особенностям атеросклеротического процесса у этих пациентов относят концентрическую гиперплазию меди, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, повышенное образование коллагена, утолщение сосудистой стенки и ее последующую кальцификацию.

В работе V. Mepon и соавт. установлено, что метаболический ацидоз был связан с повышением смертности у пациентов с ХБП [79].

Вместе с тем, прогрессирующая потеря мышечной массы сопровождается также увеличением риска падений и переломов, снижением способности заниматься повседневной деятельностью, нарушением мобильности, утратой пациентом независимости, появлением потребности в уходе за ним.

В систематическом обзоре K. Nigai и соавт. продемонстрировали, что саркопения и гиподинамия формируются у пациентов с ХБП синергетически и являются предикторами смертности в этой популяции [80].

У пациентов с ХБП и ожирением продукция медиаторов воспаления адипоцитами ассоциирована с повышенным риском ССО и смертностью от ССЗ [81]. Таким образом, связь между саркопенией и ожирением, также известная как саркопеническое ожирение, по всей видимости, вносит значительный вклад в возникновение неблагоприятных исходов в этой популяции.

В связи с чем раннее выявление, коррекция метаболических нарушений и коморбидных состояний у пациентов с верифицированной саркопенией при ХБП требует пристального клинического внимания. Это связано, прежде всего, с высоким сердечно-сосудистым риском, а также вкладом саркопении в прогноз заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения среди пациентов с ХБП встречается достаточно часто, особенно на поздних стадиях заболевания, и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Она вносит серьезный вклад в прогноз основного заболевания и связана с высоким СС-риском и смертностью от болезней системы кровообращения. Это мультифакторный процесс, и к наиболее частым при-

чинам, приводящим к ее развитию, относятся неспецифический воспалительный процесс, снижение потребляемого белка, метаболический ацидоз, уремическая интоксикация, окислительный стресс, гемодиализ и др. Патогенез мышечного истощения представляет собой совокупность механизмов, одновременно реализующихся в организме и, в частности, в мышечной ткани и объединенных сложными межмолекулярными взаимодействиями. За последние десятилетия ученые значительно продвинулись в его изучении и обновлении знаний в этой сфере. В связи с этим расширился поиск фармацевтических возможностей для ее коррекции у пациентов с ХБП, что позволит снизить обозначенные риски и улучшить прогноз заболевания.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Irwin H Rosenberg. Summary comments. The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 50, Issue 5, November 1989, Pages 1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231
2. Paulo Roberto Carvalho do Nascimento, Stéphane Poitras and Martin Bilodeau. How do we define and measure sarcopenia? Protocol for a systematic review. Carvalho do Nascimento et al. Systematic Reviews (2018) 7:51. doi: 10.1186/s13643-018-0712-y
3. Cooper C, Fielding R, Visser M et al. Tools in the Assessment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013 Sep;93(3):201-210. doi: 10.1007/s00223-013-9757-z
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034
5. Alfonso J Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
6. Nathan R. Hill, Samuel T. Fatoba, Jason L. Oke et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
7. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang H-J (2015) Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS ONE* 10(6): e0130740. doi:10.1371/journal.pone.0130740
8. Ranjani N. Moorthi and Keith G. Avin. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 May; 26(3): 219-228. doi: 10.1097/MNH.0000000000000318
9. D'Alessandro C, Piccoli G, Barsotti M et al. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients* 2018; 10, 1951. doi:10.3390/nu10121951
10. Лаврищева ЮВ, Румянцев АШ, Захаров МВ, Кулаева НН и др. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5Д стадии. *Нефрология* 2020;24(1):60-66. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
- Lavrishcheva JV, Rumyantsev ASH, Zakharov MV, Kulava NN, Somova VM. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):60-66. (In Russ.)
11. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017;21(4):9-29. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29
- Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NYu, Rumyantsev ASH. Decline of physical performance in patients receiving renal replace-

- ment therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):9-29. (In Russ.)
12. Kittiskulnam P. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis / P. Kittiskulnam [et al.]. *Kidney Int* 2017;92(1):238-247
  13. Giglio, J. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis / J. Giglio [et al.]. *J Ren Nutr* 2018;28(3):197-207
  14. Evans W J, Campbell W W. Sarcopenia and Age-Related Changes in Body Composition and Functional Capacity. *J Nutr* 1993 Feb;123(2 Suppl):465-468. doi: 10.1093/jn/123.suppl\_2.465
  15. Butler RN. Did You Say 'Sarcopenia'? *Geriatrics* 1993 Feb;48(2):11-12
  16. Rogers MA, Evans WJ. Changes in Skeletal Muscle With Aging: Effects of Exercise Training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993;21:65-102
  17. Sarodnik C, Bours SPG, Schaper NC. The Risks of Sarcopenia, Falls and Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Maturitas* 2018 Mar;109:70-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.011
  18. Maryam Ebadi, Rahima A Bhanji, Vera C Mazurak. Sarcopenia in Cirrhosis: From Pathogenesis to Interventions. *J Gastroenterol* 2019 Oct;54(10):845-859. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6
  19. Jarin Chindapasirt. Sarcopenia in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18):8075-8077. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8075
  20. Souza VAd, Oliveira D, Barbosa SR et al. (2017) Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017 Apr 27;12(4):e0176230. doi: 10.1371/journal.pone.0176230
  21. Emiko Sato, Takefumi Mori, Eikan Mishima. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016 Nov 10;6:36618. doi: 10.1038/srep36618
  22. Yuki Enoki, Hiroshi Watanabe, Riho Arake. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1. *Sci Rep* 2016 Aug 23;6:32084. doi: 10.1038/srep32084
  23. Yi-Wen Wang, Ting-Yun Lin, Ching-Hsiu Peng. Factors Associated With Decreased Lean Tissue Index in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2017 Apr 27;9(5):434. doi: 10.3390/nu9050434
  24. Liu D, Black BL, Derynck R. TGF- $\beta$  inhibits muscle differentiation through functional repression of myogenic transcription factors by Smad3. *Genes Dev* 2001; 15: 2950–2966
  25. Tom F O'Sullivan, Alice C Smith, Emma L Watson. Satellite Cell Function, Intramuscular Inflammation and Exercise in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J* 2018 Dec;11(6):810-821. doi: 10.1093/ckj/sfy052
  26. Kristien Daenen, Asmin Andries, Djalila Mekahli. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol* 2019 Jun;34(6):975-991. doi: 10.1007/s00467-018-4005-4
  27. Jorge L Gamboa, Frederic T Billings 4th, Matthew T Bojanowski. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Patients With Chronic Kidney Disease. *Physiol Rep* 2016 May;4(9):e12780. doi: 10.14814/phy2.12780
  28. Hirobumi Asai, Junya Hirata, Mie Watanabe-Akanuma. Indoxyl Glucuronide, a Protein-Bound Uremic Toxin, Inhibits Hypoxia-Inducible Factor dependent Erythropoietin Expression Through Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2018 Oct 2;504(2):538-544. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.018
  29. Liesl Wandrag, Mario Siervo, Heather L Riley. Does Hypoxia Play a Role in the Development of Sarcopenia in Humans? Mechanistic Insights From the Caudwell Xtreme Everest Expedition. *Redox Biol* 2017 Oct;13:60-68. doi: 10.1016/j.redox.2017.05.004
  30. Hirofumi Hamano, Yasumasa Ikeda, Hiroaki Watanabe. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;1–12. doi: 10.1093/ndt/gfx252
  31. Yunan Zhou, Matthias Hellberg, Philippa Svensson et al. Sarcopenia and Relationships Between Muscle Mass, Measured Glomerular Filtration Rate and Physical Function in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Feb 1;33(2):342-348. doi: 10.1093/ndt/gfw466
  32. Raissa A Pereira, Antonio C Cordeiro, Carla M Avesani. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease on Conservative Therapy: Prevalence and Association With Mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct;30(10):1718-1725. doi: 10.1093/ndt/gfv133
  33. Gang Jee Ko, Yoshitsugu Obi, Amanda R Tortorici, Kamyar Kalantar-Zadeh. Dietary Protein Intake and Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017 Jan;20(1):77-85. doi: 10.1097/MCO.0000000000000342
  34. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JCD et al. Prevalence of Sarcopenia in Elderly Maintenance Hemodialysis Patients: The Impact of Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Health Aging* 2014 Jul;18(7):710-717. doi: 10.1007/s12603-014-0505-5
  35. Hongqi Ren, Dehua Gong, Fengyu Jia et al. Sarcopenia in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: Incidence Rate, Risk Factors and Its Effect on Survival Risk. *Ren Fail* 2016;38(3):364-371. doi: 10.3109/0886022X.2015.1132173
  36. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018;22(5):9-16. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16
  - Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):9-16. (In Russ.)
  37. Crowe AV, McArdle A, McArdle F et al. Markers of oxidative stress in the skeletal muscle of patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1177-1183
  38. Chanutin A, Ludewig S. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. V Diets containing whole dried meat. *Arch Intern Med* 1936; 58:60-80
  39. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1099-1103
  40. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075-2084
  41. Ballmer PE et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:39-45
  42. Reaich D et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; 265:E230-E235
  43. Mitch WE, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994; 93:2127-2133
  44. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1986; 77:614-621
  45. Price SR, England BK, Bailey JL, Van Vreede K, Mitch WE. Acidosis and glucocorticoids concomitantly increase ubiquitin and proteasome subunit mRNAs in rat muscle. *Am J Physiol* 1994; 267:C955-C960
  46. Bailey JL, England BK, Long RC Jr, Weissman J, Mitch WE. Experimental acidemia and muscle cell pH in chronic acidosis and renal failure. *Am J Physiol* 1995
  47. Nicola Baldini and Sofia Avnet et al. The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling. *Int J Mol Sci* 2019 Jan; 20(1): 126. doi: 10.3390/ijms20010126
  48. Xiaonan H Wang, William E Mitch. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 Sep;10(9):504-516. Doi: 10.1038/nrneph.2014.112
  49. Hu Z, Wang H, Lee IH et al. (2010). PTEN Inhibition Improves Muscle Regeneration in Mice Fed a High-Fat Diet. *Diabetes* 59(6): 1312–1320. doi: 10.2337/db09-1155
  50. Daniela Verzola, Chiara Barisione, Daniela Picciotto et al. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 Mar;95(3):506-517. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.010
  51. Кузярова АС, Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Голубева О.В. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Нефрология* 2019;23(3):36-41. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41



Kuzyarova AS, Gasanov MZ, Batyushin MM, Golubeva OV. Myostatin in protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(3):36-41. (In Russ.)

52. Shozo Yano, Atsushi Nagai, Minoru Isomura et al. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function: Shimane CoHRE Study. *PLoS ONE* 10(10): e0141035. doi:10.1371/journal.pone.0141035

53. Dong-Tao Wang, Ya-Jun Yang, Ren-Hua Huang et al. Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:684965. doi:10.1155/2015/684965

54. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25(5):1653-1663. doi: 10.1096/fj.10-176917

55. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):711-724. doi: 10.1007/s00467-009-1427-z

56. Liping Zhang, Jie Du, Zhaoyong Hu et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009 Mar;20(3):604-612. doi: 10.1681/ASN.2008060628

57. Eduardo A Oliveira, Wai W Cheung, Kalodiah G Toma, Robert H Mak. Muscle wasting in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018 May;33(5):789-798. doi: 10.1007/s00467-017-3684-6

58. Jayanta Gupta, Nandita Mitra, Peter A Kanetsky et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Dec;7(12):1938-1946. doi: 10.2215/CJN.03500412

59. Liangyou Rui, Minsheng Yuan, Daniel Frantz et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002 Nov 1;277(44):42394-42398. doi: 10.1074/jbc.C200444200

60. Liping Zhang, Jenny Pan, Yanjun Dong et al. Stat3 activation links a C/EBP $\delta$  to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013 Sep 3;18(3):368-379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012

61. Hiroshi Watanabe, Yuki Enoki, and Toru Maruyama. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull* 2019;42(9):1437-1445. doi: 10.1248/bpb.b19-00513

62. Simone Vettoretti, Lara Caldiroli, Silvia Armelloni et al. Sarcopenia is Associated with Malnutrition but Not with Systemic Inflammation in Older Persons with Advanced CKD. *Nutrients* 2019 Jun 19;11(6):1378. doi: 10.3390/nu11061378

63. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise. *Exerc Immunol Rev* 2012;18:42-97

64. Vassilios Liakopoulos, Stefanos Roumeliotis, Xenia Gorny et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856

65. Jonathan Himmelfarb, Peter Stenvinkel, T Alp Ikizler, Raymond M Hakim. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002 Nov;62(5):1524-1538. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x

66. Sandhya Sriram, Subha Subramanian, Durga Sathiakumar et al. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF- $\kappa$ B. *Aging Cell* 2011 Dec;10(6):931-948. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00734.x

67. Donald E Wesson, Jan Simoni, Kristine Broglio, Simon Sheather. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 Apr;300(4):F830-837. doi: 10.1152/ajprenal.00587.2010

68. Marion Vallet, Marie Metzger, Jean-Philippe Haymann. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 Jul;88(1):137-145. doi: 10.1038/ki.2015.52

69. Ling XC, Kuo K. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther* 2018;4:53. doi.org/10.1186/s41100-018-0195-2

70. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant

mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal* 2016 Jul 20;25(3):119-146. doi: 10.1089/ars.2016.6665

71. Vassilios Liakopoulos, Stefanos Roumeliotis, Xenia Gorny et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856

72. Flore Duranton, Gerald Cohen, Rita De Smet et al. and on behalf of the European Uremic Toxin Work Group. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *JASN* May 2012, ASN.2011121175; doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175

73. Yuki Enoki, Hiroshi Watanabe, Riho Arake et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017 Oct;8(5):735-747. doi: 10.1002/jcsm.12202

74. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. P-Cresyl Sulfate Promotes Insulin Resistance Associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 Jan;24(1):88-99. doi: 10.1681/ASN.2012050503

75. Yabuuchi J, Ueda S, Nao N. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia/frailty in hemodialysis patients. *Kidney International Reports* 2019;4:S1-S437

76. Kim JK, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33(1):64±8. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.002

77. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;29(9):1655-1665. doi:10.1093/ndt/gft070

78. Maja Pajek, Alexander Jerman, Joško Osredkar, Jadranka Buturović Ponikvar, Jernej Pajek. Association of Uremic Toxins and Inflammatory Markers with Physical Performance in Dialysis Patients. *Toxins (Basel)* 2018 Oct 1;10(10):403. doi: 10.3390/toxins10100403

79. Vandana Menon, Hocine Tighiouart, Nubia Smith Vaughn et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 Nov;56(5):907-914. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.023

80. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon* 2016; 8(3):e37443. https://doi.org/10.5812/numonthly.37443

81. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):633-638. doi: 10.1093/ajcn/86.3.633

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
None of author have conflicts of interest.**

#### Сведения об авторе:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

#### About the author

Associate Prof. Gasanov Mitkhat Zulfugar-oglu, Ph.D. 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhchivanskiy, 29. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Diseases No. 1. Tel.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Поступила в редакцию: 24.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 24.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020