

© О.Л. Борискина, В.Н. Цыган, А.Ш. Румянцев, А.А. Яковенко, 2023
УДК [616.61-036.12 : 616.74-001.4]-092 : 577.152.24-022

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51

EDN: RHVXHH

РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

*Ольга Леонидовна Борискина¹✉, Василий Николаевич Цыган²,
Александр Шаликович Румянцев³, Александр Александрович Яковенко⁴*

¹ ООО «АйКОН Клиникал Ресерч (Рус)», Санкт-Петербург, Россия;

² кафедра патологической физиологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

³ кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ кафедра нефрологии и диализа ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ okhrushcheva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9895-7836>

² vnt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

³ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁴ leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

РЕФЕРАТ

Накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) тесно связано с хроническим воспалением, окислительным стрессом и может влиять на функцию мышц. Увеличение концентрации КПГ в сыворотке крови может наблюдаться у пациентов уже на начальных этапах формирования хронической болезни почек (ХБП). При этом нет необходимости в наличии нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета. Саркопения является одним из осложнений ХБП. Ее развитие при ХБП можно рассматривать, не только как результат эндогенной интоксикации, но и как один из вариантов преждевременного старения. Настоящий обзор литературы посвящен анализу механизмов влияния КПГ на возникновение и прогрессирование саркопении при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, конечные продукты гликирования, саркопения

Для цитирования: Борискина О.Л., Цыган В.Н., Румянцев А.Ш., Яковенко А.А. Роль конечных продуктов гликирования в развитии саркопении у пациентов с ХБП. *Нефрология* 2023;27(4):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51. EDN: RHVXHH

THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN SARCOPENIA IN CKD PATIENTS

*Olga L. Boriskina¹✉, Vasilii N. Tsigan², Aleksandr S. Rumyantsev³,
Alexandr A. Yakovenko⁴*

¹ ICON Clinical Research (Rus) LCC, Moscow, Russia;

² Department of Pathological Physiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia;

³ Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

³ Department of Propaedeutics of Internal Medicine. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

⁴ Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ okhrushcheva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9895-7836>

² vnt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

³ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁴ leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

ABSTRACT

The accumulation of glycation end products (AGEs) is closely related to chronic inflammation, oxidative stress and can affect muscle function. An increase of the concentration of AGEs in the serum can be observed in patients already at the initial stages of the formation of chronic kidney disease (CKD). At the same time, there is no need for a violation of carbohydrate tolerance or diabetes mellitus. Sarcopenia is one of the complications of CKD. Its development in CKD can be considered not only as a

result of endogenous intoxication, but also as one of the variants of premature aging. This literature review is devoted to the analysis of the mechanisms of the influence of AGEs on the occurrence and progression of sarcopenia in CKD.

Keywords: chronic kidney disease, advanced glycation end products, sarcopenia

For citation: Boriskina O.L., Tsigan V.N., Rumyantsev A.S., Yakovenko A.A. The role of advanced glycation end products in sarcopenia in CKD patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):43-51. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51. EDN: RHVXHH

ВВЕДЕНИЕ

Скелетные мышцы – одна из самых динамичных и пластичных тканей человека. Они составляют около 40 % от общей массы тела и являются депо аминокислот, так как содержат 50–75 % общей массы белков. Величина мышечной массы зависит от баланса между синтезом и распадом белка, и оба процесса определяются, главным образом, пищевым статусом и гормональным фоном [1]. Возрастные изменения также оказывают существенное влияние, причем оно во многом определяется временной динамикой перечисленных факторов. Считается, что признаки атрофии начинают появляться у мужчин несколько раньше, чем у женщин: в возрасте 28–35 и 30–37 лет соответственно. В дальнейшем процесс потери мышечной массы ожидаемо достигает максимальных значений у лиц старческого возраста. При этом у мужчин происходит медленнее: 0,64–0,70 и 0,80–0,98 % мышечной массы в год соответственно. Однако мышечная сила у женщин снижается медленнее: 3–4 и 2,5–3 % в год соответственно.

Мышечная атрофия является ожидаемым изменением, связанным с увеличением возраста [2]. Начальные морфологические признаки атрофии мышц появляются в среднем у мужчин в 28–35 лет и несколько позднее у женщин – в 30–37 лет. В дальнейшем отмечается прямая взаимосвязь между возрастом и показателями саркопении. Обращает на себя внимание, что у лиц пожилого и старческого возраста снижение мышечной силы (3–4 у мужчин и 2,5–3 % в год у женщин соответственно) намного опережает снижение мышечной массы тела (0,64–0,70 у мужчин и 0,80–0,98 % в год у женщин соответственно) [2, 3].

Состояние мышечной системы при старении и саркопении

Саркопения – это ускоренная по сравнению с нормальным старением генерализованная потеря не только мышечной массы, но и силы, мощности, физической работоспособности [4]. Международные экспертные группы, такие как Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), в настоящее время признают важность мышечных функций в качестве основного критерия диагностики и цели лечения саркопении [5].

Саркопения является одной из важнейших

причин такого симптома, как слабость. Поэтому не вызывает сомнений ее тесная взаимосвязь с повышенным риском падений, а следовательно, госпитализаций, ограничений жизнедеятельности и смертности. Известно, что в популяции распространенность саркопении увеличивается с возрастом, затрагивая до 40 % пожилых людей, и создавая значительное экономическое бремя для здравоохранения и социальных служб во всем мире, причем прогнозы показывают, что пока эту тенденцию приостановить не удастся [6].

Поддержание здоровья мышц является важнейшим компонентом здорового старения, поскольку саркопения связана с повышенным риском падений, слабости, инвалидности, госпитализаций, потери независимости и смертности у пожилых людей. Распространенность саркопении среди пожилых людей составляет около 40 %. Учитывая глобальное постарение населения, это значительно увеличивает нагрузку на системы здравоохранения и социальных служб [6].

Однако саркопения может возникать в силу других причин, среди которых одной из наиболее частых является хроническая болезнь почек (ХБП). Первоначально такое состояние называли «уремической саркопенией» и связывали его возникновение исключительно с накоплением уремических токсинов [7, 8]. Рассматривалось наличие двух типов саркопении: один из них обусловлен поражением преимущественно дистальных (собственно нейропатия), а другой – проксимальных мышц (собственно миопатия). Саркопения обычно ассоциируется с поздними стадиями ХБП, хотя может возникать на любой стадии заболевания.

Интенсивные исследования саркопении позволили выявить несколько молекулярных механизмов, способствующих ее развитию. Они включают хроническое низкоуровневое воспаление, клеточное старение, окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, нарушения белкового гомеостаза и дегенерацию нервно-мышечных соединений.

Саркопения при ХБП – многофакторная проблема, важную роль играют гормональные нарушения, обусловленные изменением метаболизма инсулина, инсулиноподобных факторов роста, кальцитриола, миостатина, гормона роста, поло-

вых гормонов и ангиотензина II. Эти изменения сочетаются с формированием провоспалительного статуса, наличие которого подтверждает, в частности, повышение уровней интерлейкина-1 (IL1) и -6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Негативное влияние оказывают и другие, свойственные почечной недостаточности изменения, как, например, анемия, снижение функции сателлитных клеток, метаболический ацидоз, дисэлектролитемия, изменение баланса гипоталамических орексиогенных нейропептидов, снижение потребления белка, истощение запасов гликогена и нарушение обмена АТФ в миоцитах. Неблагоприятным фоном является гиподинамия [9].

Выявление вклада каждого из этих механизмов и уточнения взаимосвязей между ними имело бы решающее значение для улучшения диагностики и лечения саркопении. Однако выполнение необходимого объема обследования каждого пациента в настоящее время невозможно в силу как технических, так и экономических причин. Поэтому приходится ориентироваться на такие суммарные показатели, как скорость объем мышечной массы, силу и производительность мышц [10–13].

Фундаментальным молекулярным механизмом старения и хронических заболеваний считается неферментативное гликирование [14–16]. Начиная с 2017 года, в опубликованных литературных обзорах обсуждается потенциальная его роль в процессах старения и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [17–19].

В исследованиях, проведенные на когортах пациентов без ХБП, было показано, что накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) (англ. Advanced Glycation End products – AGEs) тесно взаимосвязано с выраженностью окислительного стресса и может негативно влиять на функционирование мышц [20–22]. Следовательно, КПГ могут принимать участие в развитии и прогрессировании как собственно ХБП, так и связанной с ней саркопении [23] (рисунок).

Конечные продукты гликирования

Камиль Майяр в 1912 г. описал реакцию карамелизации, когда при нагревании альдегидные группы сахаров взаимодействуют с аминоклупами белков с образованием обратимых оснований Шиффа, за которой следует перегруппировка Амадори, т. е. преобразование альдоз в кетозы и замедленная неферментативная реакция образования гетероциклических соединений, т. е. КПГ. Большинство моносахаридов имеют эмпирическую формулу $(CH_2O)_n$, где n – равно или больше трех. Основу моносахаридов составляет неразветвленная цепочка углеродных атомов, соеди-

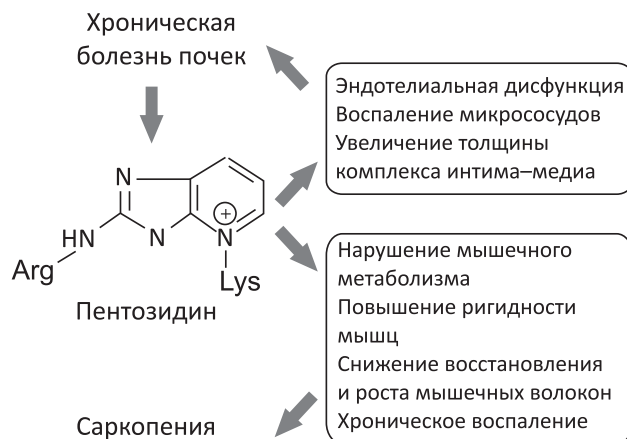


Рисунок. Предполагаемый механизм влияния КПГ на развитие ХБП и саркопении

Figure. The proposed mechanism of the influence of AGEs on the development of CKD and sarcopenia

ненных между собой одинарными связями. Один из атомов углерода связан двойной связью с атомом кислорода, образуя карбонильную группу; ко всем остальным атомам углерода присоединены гидроксильные. В молекулах моносахаридов ко всем атомам углерода, за исключением одного, присоединены гидроксильные группы. Этот один атом углерода входит в состав либо альдегидной группы, либо кетогруппы. В первом случае моносахарид называется альдозой, а во втором – кетозой. Таким образом, любой моносахарид представляет собой либо альдозу, либо кетозу. Основным представителем альдоз является глюкоза, кетоз – фруктоза.

В течение нескольких десятилетий реакция Майяра вызывала интерес исключительно у технологов пищевой промышленности. Относительно недавно медицинское сообщество признало связь КПГ с процессами ускоренного старения, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Под КПГ понимают реакцию глюкозы не только с белками, но также липидами и нуклеиновыми кислотами. По понятным причинам эти соединения чаще всего обнаруживают у людей при гипергликемии. Однако для их накопления не обязательно наличие сахарного диабета. Активация окислительного и воспалительного стрессов также может приводить к увеличению их образования [24, 25], особенно в условиях нарушения толерантности к углеводам, которая, как нами было показано ранее, развивается у большинства пациентов на гемодиализе [26].

КПГ могут формироваться не только из источников эндогенных (вследствие реакции Майяра, особенно при старении), но и экзогенных. Некоторые современные продукты содержат относительно большое количество КПГ. В основном это связано с популярными методами приготовления

пищи, при которых продукты подвергаются воздействию сухого тепла. К ним относятся приготовление на гриле, запекание, тушение, жарение. Эти методы приготовления могут улучшить вкус, запах и внешний вид еды, но они могут повысить потребление КПП до потенциально вредного уровня. Фактически сухое тепло может увеличить количество КПП в 10–100 раз по сравнению с содержанием в сырых продуктах. Некоторые продукты, особенно животного происхождения с высоким содержанием жиров и белков, более подвержены образованию AGE во время приготовления. К продуктам с самым высоким КПП относятся мясо (особенно красное), некоторые сорта сыра, яйца, сливочное масло, маргарин, майонез, растительное масло и орехи.

Потенциальными мишенями процесса гликирования являются наиболее важные для поддержания гомеостаза белки, такие как коллаген и эластин, апоВ-липопротеин, фибриноген и альбумин [24, 27].

Химические свойства КПП зависят от их состава и могут быть разделены на:

- флюоресцентные сшивающие (Пентозидин);
- нефлюоресцентные сшивающие (Метилглиоксаль);
- не сшивающие (Карбоксиметиллизин).

Пентозидин и карбоксиметиллизин являются наиболее изученными и распространенными КПП в организме человека и могут быть обнаружены и количественно определены с помощью аутофлюоресценции кожи (АФК). Метод основан на изучении интенсивности эндогенной флюоресценции некоторых модифицированных в результате гликирования белков кожи (коллагена, эластина) при облучении ультрафиолетом при длине волны 370 нм [27].

Поступление экзогенных КПП и образование эндогенных КПП вызывают активацию различных сигнальных путей, инициируемых рядом рецепторов. Наиболее часто изучаемым рецептором у людей является рецептор конечных продуктов гликирования белков (Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) – трансмембранный гликопротеин типа I, принадлежащий суперсемейству иммуноглобулинов. Наряду с RAGE, были открыты и другие рецепторы для КПП, включая рецепторы AGE-R1, -R2 и -R3 (Advanced glycation endproduct receptors 1, and 3 type), а также сквенджер-рецепторы, такие как стабиллин-1 и стабиллин-2. Что касается биологической роли RAGE, то помимо активации ядерного фактора κ B и медиации воспаления, он регулирует экспрессию фактора некроза опухоли- α , а также участвует

в развитии окислительного стресса [28] и негативно влияет на функции эндотелия [29]. Будучи рецептором с множеством локусов связывания, он взаимодействует с различными молекулами, такими как белок-предшественник амилоид-бета (ABPP), моноклеарные фагоциты и лимфоциты, S100-кальгранулины (S100A12, S100B) и амфотерин [30]. Благодаря этому он может активировать различные метаболические пути, включая ERK1/2 (белковые киназы, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, в ответе клеток на стрессовые факторы и воспаление) и p53, а также митоген-активированные протеинкиназы (Mitogen-activated protein kinase, MAPKs). Кроме того, RAGE играет важную роль в усилении воспалительных реакций *in vivo*, что приводит к таким биологическим последствиям, как синтез активных форм кислорода, нарушение механизмов восстановления ДНК и изменение биологической активности КПП-модифицированных молекул [14].

Растворимая форма этого рецептора (sRAGE) изучается как возможный биомаркер для прогнозирования риска заболеваний и потенциальных негативных исходов, так как ее высокий уровень в сыворотке крови крови характерен для воспалительного стресса [30, 31].

Накопление конечных продуктов гликирования при ХБП

Почки играют решающую роль в метаболизме и выведении КПП. У здоровых людей после фильтрации в клубочках они попадают в проксимальные канальцы, где метаболизируются до неактивных соединений, и выводятся из организма с мочой. При снижении экскреторной функции почки этот процесс нарушается. Кроме того, в результате активации оксидативного и воспалительного стрессов увеличивается их синтез [32–34]. Ретенция уремических токсинов способствует накоплению КПП через механизм карбонильного стресса [35].

Повышенные концентрации КПП могут вызывать повреждение почек как на гломерулярном, так и на канальцевом уровне, что усиливают уже существующие окислительный стресс, хроническое низкоуровневое воспаление и отложение липидов в тубулярном аппарате.

В конце прошлого века был открыт механизм реабсорбции в проксимальных канальцах профильтрованных белков путем эндоцитоза, в котором участвуют гликопротеины мегалин (молекулярная масса 600 кДа) и кубилин (молекулярная масса 460 кДа). Оба белка экспрессируются в щеточной кайме эпителия проксимальных ка-

нальцев. Оказалось, что мегалин-кубилиновый механизм способствует эндоцитозу КПП-модифицированных белков. Увеличение концентрации последних в первичной моче приводит не только к активации RAGE, но и к «перегрузке» лизосомального аппарата эндотелицитов и повреждению проксимальных канальцев. Мегалин присутствует на поверхности ножковых отростков подоцитов. Вероятно этим можно объяснить то, что в эксперименте на животных КПП вызывали утолщение базальных мембран и расширение мезангиального матрикса. Кроме того, прямое КПП-индуцированное повреждение клубочков может способствовать повышению уровня циркулирующих КПП, что ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска, и смертности как у пациентов, получающих консервативную, так и заместительную терапию [36–44]. Причем это характерно как для пациентов с сахарным диабетом, так и без него.

Многочисленные наблюдательные исследования и мета-анализ пациентов на гемодиализе подтвердили, что повышение АФК может быть независимым фактором риска смертности от всех причин, даже после коррекции на предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, уровни сывороточного альбумина и С-реактивного белка [45–48]. Аналогичным образом АФК представляется независимым фактором риска повышенной смертности у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе [49, 50]. Но и на более ранних стадиях ХБП прослеживалась взаимосвязь с общей смертностью. Так, S.D. Fraser и соавт. оценили АФК у 1707 человек с ХБП 3 стадии (средняя рСКФ $52,5 \pm 10,4$ мл/мин/1,73 м²). После периода наблюдения в 3,6 года АФК ассоциировался с увеличением смертности от всех причин, даже после введения поправки на возраст и пол; однако, в дальнейшем ходе пошагового регрессионного анализа, учитывающего другие факторы риска, эта ассоциация перестала быть статистически значимой [51]. Повышение уровня sRAGE также связано с риском смертности у диализных пациентов [52–55]. Уровень гликированного альбумина, как ранний предшественник КПП, коррелировал с ухудшением общего прогноза у пациентов, находящихся на диализе [56].

Влияние конечных продуктов гликирования на функции мышц

В связи с тем, что КПП накапливаются по мере снижения СКФ, их можно рассматривать в качестве уремических токсинов. Одного этого достаточно, чтобы предположить негативное влияние КПП непосредственно на мышечную ткань. К

возможным патофизиологическим механизмам можно отнести уже упоминавшиеся: активацию RAGE, низкоуровневое системное воспаление, нерациональное питание, дисфункцию эндотелия. В настоящее время большинство исследований, касающихся влияния КПП на функцию мышц и их роли в возникновении и прогрессировании саркопении, проводятся у пациентов с сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями и при старении [20, 22]. Однако подчеркнем, что механизмы влияния КПП у пациентов с ХБП без СД изучены недостаточно.

Хорошо известно, что в мышцах миобласты дифференцируются в миоциты. Все, что может способствовать утрате миобластов и дисфункции миоцитов, влияет на массу скелетных мышц и способствует развитию саркопении. КПП могут вызывать внутриклеточное повреждение ключевых молекул и органелл миоцитов (например митохондрий), усиливая воспаление [19, 57, 58] и окислительный стресс посредством внутриклеточной сигнализации, опосредованной RAGE [14–16]. Кроме того, КПП могут ослаблять другие компоненты опорно-двигательного аппарата (кости, хрящи, сухожилия, связки) по аналогичным путям, усиливая, например, жесткость и ригидность соединительных тканей, усиливая апоптоз клеток-мишеней и увеличивая экспрессию прооксидантных и провоспалительных медиаторов [19, 57]. Кроме того, обнаружено влияние КПП на структуру и функцию коллагена во внеклеточном матриксе путем образования поперечных связей [18, 57].

Повышение уровня КПП может вызвать миостеатоз, а также индуцировать переход быстрых мышечных волокон в медленные [22, 59, 60].

В то же время, повышенная экспрессия RAGE на клеточной мембране и приводит к последующей активации липогенного пути SCAP (Sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein; SREBP cleavage-activating protein, Белок, активирующий расщепление SREBP). Он играет роль сенсора уровня холестерина в клетке и регулирует активацию SREBP/SREBP sterol regulatory element binding protein, выступая в качестве транскрипционного фактора, который связывается с регуляторными элементами для увеличения экспрессии генов, отвечающих за синтез холестерина и других липидов, а также может быть связующим звеном между внутриклеточным накоплением КПП и истощением мышц [61].

Кроме того, КПП могут ингибировать дифференцировку миобластов, соответственно, ускоряя их гибель. Как в мышинных, так и в человеческих

клеточных линиях, было замечено, что концентрация КПП также связана с уменьшением диаметра мышечных волокон и увеличением экспрессии MAFbx (muscle atrophy F-box), белка убиквитин-протеасомного пути, который может вызывать деградацию внутриклеточных протеинов в скелетных мышцах [62]. Было показано, что активация RAGE влияет на атрофию мышечных волокон и воспаление, в то время как его отсутствие, по видимому, задерживает потерю мышечной массы и силы [22]. Более того, на мышинной модели было продемонстрировано, что фармакологическое ингибирование RAGE может обратить изменения в скелетных мышцах, вызванные старением [63], что негативное влияние КПП на миофибриллы и миогенез может быть предотвращено ингибитором КПП [62] и что путь КПП-RAGE может играть решающую роль в индукции миопатии [64].

Вызванные КПП структурные изменения в клеточных белках могут привести к функциональным нарушениям ключевых клеточных структур, таких как митохондрии [16, 18, 64]. Митохондрии участвуют во многих фундаментальных клеточных процессах скелетных мышц, таких как энергообеспечение, гомеостаз кальция и регуляция апоптоза [63]. В ряде исследований были представлены доказательства роли митохондрий в возникновении саркопении. При ХБП наблюдается значительное увеличение генерации активных форм кислорода. Снижение экскреторной функции почек способствует накоплению КПП и активации порочного круга воспаления, что может усугубить митохондриальную дисфункцию. Хотя модуляция оси AGE/RAGE была предложена в качестве объяснения усиления повреждения митохондрий, связь между RAGE, митохондриями и воспалением и их роль в возникновении саркопении при ХБП изучены недостаточно [65].

У пациентов с терминальной стадией ХБП повышенный уровень КПП был связан с синдромом белково-энергетической недостаточности из-за их способности вызывать катаболизм белка, а также увеличивать затраты энергии с дальнейшим снижением массы тела [59, 66, 67]. В недавнем исследовании M.E. Suliman et al. подтвердили, что уровень пентозидина в плазме крови связан с воспалением и развитием недостаточности питания [67]. Важную роль в развитии саркопении играют провоспалительные цитокины. В частности, один из наиболее изученных членов этой группы веществ – фактор некроза опухоли- α индуцирует анорексию, одновременно стимулируя как процессы деградации белков, так и ингибируя их синтез [68–70].

Окислительный стресс и КПП активируют активность митопротеаз [71]. Модулируя активность митохондриальных белков, эти ферменты регулируют ответ митохондрий на стресс. Было показано, что снижение уровня протеазы LONP1 при старении и отсутствие HTRA2/OMI приводят к повышению уровня модифицированных митохондриальных белков, снижению биогенеза митохондрий и нарушению активации митохондриального ответа на несложившиеся белки (mtUPR – путь, по которому сигналы из митохондрий поступают в ядро клетки для активации защитных генов, восстанавливающих правильные условия сворачивания митохондриальных белков) [72, 73].

В недавнем исследовании J. Yabuuchi et al. продемонстрировали, что у ослабленных пациентов уровень КПП в сыворотке крови был значительно повышен, а у пациентов на диализе КПП были обратно взаимосвязаны с физической работоспособностью и силой мышц [59]. В исследовании L de F. Fonseca et al. были представлены доказательства того, что у пациентов на программном гемодиализе имеется взаимосвязь между накоплением КПП и снижением жесткости и плотности мышц [74].

В наблюдательных исследованиях, проведенные у пожилых людей, а также у пациентов с СД, было показано, что уровень КПП обратно коррелирует с силой и массой мышц. В частности, увеличение концентрации пентозидина сопровождалось снижением аппендикулярной массы скелетной мускулатуры, в связи с чем он может рассматриваться в качестве одного из биологических маркеров саркопении [20, 75].

ХБП характеризуется среди прочих осложнений инсулинорезистентностью. Дефекты в сигнализации инсулина могут способствовать развитию саркопении. Инсулин является анаболическим гормоном. Известно, что инсулинорезистентность и снижение уровня инсулина коррелируют с распадом белка, в то время как повышение уровня инсулина стимулирует синтез белка [76]. КПП могут быть связующим звеном между инсулинорезистентностью и потерей мышечной массы. У мышей на диете с высоким содержанием жиров и КПП наблюдалось снижение чувствительности к инсулину [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КПП играют важную роль в развитии саркопении. КПП могут ухудшать состояние мышц, благодаря широкому спектру механизмов, начиная от нарушения всасывания в тонкой кишке, заканчивая негативным влиянием на процессы синтеза и усиление катаболизма белков, увеличения

проницаемости клеточных мембран миоцитов, нарушения функции митохондрий и ряда других процессов разрушения мышц. Ограничение продуктов с высоким содержанием КПП и попытки таргетных воздействий на основные эндогенные пути их формирования можно отнести к важным стратегиям предупреждения развития и коррекции саркопении у пациентов с ХБП независимо от наличия или отсутствия СД.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015 Mar;96(3):183–195. doi: 10.1007/s00223-014-9915-y
2. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Behav Genet* 2015;45:183–195. doi: 10.1007/s00223-014-9915-y
3. Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5: 129–142. doi: 10.1111/j.1600-0838.1995.tb00026.x]
4. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M, Kyle W, Ma M, Bchir MB, Mrcs C. Sarcopenia, dynapenia and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol* 2012; 3:260. doi: 10.3389/fphys.2012.00260]
5. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet* 2019; 393: 2636–2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9]
6. Francis P, Lyons M, Piasecki M, McPhee J, Hind K, Jakeman P. Measurement of muscle health in aging. *Biogerontology* 2017; 18: 901–911. doi:10.1007/s10522-017-9697-5
7. Serratrice G, Toga M, Roux H, Murisasco A, de Bisschop G. Neuropathies, myopathies et neuromyopathies chez des urémiques chroniques [Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients]. *Presse Med* (1893) 1967 Sep 16;75(37):1835–1838. French]
8. Bruyère O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Locquet M. The health economics burden of sarcopenia: a systematic review. *Maturitas* 2019; 119: 61–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.003]
9. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655–1665. doi: 10.1093/ndt/gft07]
10. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, Amodeo C, Cuppari L, Kamimura MA. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30: 1718–1725. doi: 10.1093/ndt/gfv133]
11. Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak HB, Park DH, Kang JH. Experimental Models of Sarcopenia: Bridging Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy. *Cells* 2020; 9. doi: 10.3390/cells9061385
12. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 504–516. doi:10.1038/nrneph.2014.112]
13. Souza VA de, Oliveira D de, Mansur HN, Fernandes NM da S, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37: 98–105. doi: 10.5935/0101-2800.20150014]
14. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull* 2019; 42: 1437–1445. doi: 10.1248/bpb.b19-00513]
15. Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés FP, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG. The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/1673081
16. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, Gugliucci A, Kapahi P. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab* 2018; 28: 337–352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014]
17. Reynaert NL, Gopal P, Rutten EPA, Wouters EFM, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; Overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2016; 81: 403–418. doi: 10.1016/j.biocel.2016.06.016
18. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 3631–3643. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.036
19. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)* 2018; 15. doi: 10.1186/s12986-018-0306-7
20. Olson LC, Redden JT, Schwartz Z, Cohen DJ, McClure MJ. Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging. *Bioengineering* 2021; 8. doi: 10.3390/bioengineering811016]
21. Suzuki A, Yabu A, Nakamura H. Advanced glycation end products in musculoskeletal system and disorders. *Methods* 2022; 203: 179–186. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.09.012
22. Eguchi Y, Toyoguchi T, Inage K, Fujimoto K, Orita S, Suzuki M, Kanamoto H, Abe K, Norimoto M, Umimura T, Koda M, Furuya T, Aoki Y, Nakamura J, Akazawa T, Takahashi K, Ohtori S. Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: aging marker dynamics. *J Women Aging* 2021; 33: 328–340. [PMID: 31770087 doi: 10.1080/08952841.2019.1697161]
23. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, Taniguchi S, Tamaki M, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Ichi, Funaki M, Akehi Y, Matsuhisa M. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1332–1340. [PMID: 30677242 doi: 10.1111/jdi.13014]
24. Chiappalupi S, Sorci G, Vukasinovic A, Salvadori L, Sagheddu R, Coletti D, Renga G, Romani L, Donato R, Riuizi F. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 929–946. [PMID: 32159297 doi: 10.1002/jcsm.12561]
25. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93: 803–813. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.034
26. Румянцев АШ, Филинчук ПЮ, Коростелева НЮ, Панина ИЮ. Скрининг инсулинорезистентности у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(1):51–59. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59>;
- Rumyantsev AS, Filinyuk PYu, Korosteleva NYu, Panina IYu. Screening of insulin resistance in patients with hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59>
27. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 2015; 5: 194–222. doi: 10.3390/biom5010194
28. Cho S-J, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The Road to Advanced Glycation End Products: A Mechanistic Perspective. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1653–1671. doi:10.2174/0929867077 80830989
29. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019. doi: 10.1155/2019/3085756
30. Meerwaldt R, Graaf R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 2004; 47: 1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2]
31. Kobori T, Ganesh D, Kumano-Kuramochi M, Torigoe K, Machida S. Assay for advanced glycation end products generating intracellular oxidative stress through binding to its receptor. *Anal Biochem* 2020; 611. doi: 10.1016/j.ab.2020.114018
32. Horiuchi S, Sakamoto Y, Sakai M. Scavenger receptors for oxidized and glycated proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 283–292. doi: 10.1007/s00726-003-0029-5
33. Bucciarelli LG, Wendt T, Rong L, Lalla E, Hofmann MA, Goova MT, Taguchi A, Yan SF, Yan SD, Stern DM, Schmidt AM. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *CMLS, Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1117–1128. doi: 10.1007/s00018-002-8491-x
34. Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced

glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biol* 2021; 42. doi: 10.1016/j.redox.2021.101958

34. Bucala R, Vlassara H. Advanced Glycosylation End Products in Diabetic Renal and Vascular Disease. *American Journal of Kidney Disease* 1995; 26: 875–888. doi:10.1016/0272-6386(95)90051-9

35. Юрьева ЭА, Новикова НН, Длин ВВ, Воздвиженская ЕС. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):12–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22>

Yurieva EA, Novikova NN, Dlin VV, Vozdvizhenskaya ES. Molecular stress and chronic metabolic disorders. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020;65(5):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22>

36. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000; 49: 1030–1035. doi: 10.1053/meta.2000.7738

37. Payson Oberg B, Mcmenamin E, Lucas FL, Mcmonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65: 1009–1016. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x

38. Haraguchi R, Kohara Y, Matsubayashi K, Kitazawa R, Kitazawa S. New insights into the pathogenesis of diabetic nephropathy: Proximal renal tubules are primary target of oxidative stress in diabetic kidney. *Acta Histochem Cytochem* 2020; 53: 21–31. doi: 10.1267/ahc.20008

39. Sun H, Chen J, Hua Y, Zhang Y, Liu Z. New insights into the role of empagliflozin on diabetic renal tubular lipid accumulation. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14. doi: 10.1186/s13098-022-00886-x

40. Kaifu K, Ueda S, Nakamura N, Matsui T, Yamada-Obara N, Ando R, Kaida Y, Nakata M, Matsukuma-Toyonaga M, Higashimoto Y, Fukami K, Suzuki Y, Okuda S, Yamagishi S ichi. Advanced glycation end products evoke inflammatory reactions in proximal tubular cells via autocrine production of dipeptidyl peptidase-4. *Microvasc Res* 2018; 120: 90–93. [PMID: 30056058 doi:10.1016/j.mvr.2018.07.004]

41. Liu B, Sun T, Li H, Qiu S, Li Y, Zhang D. Proximal tubular RAGE mediated the renal fibrosis in UUO model mice via upregulation of autophagy. *Cell Death Dis* 2022; 13. [PMID: 35461309 doi: 10.1038/s41419-022-04856-z]

42. Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, Nakayama M, Yahata M, Soma J. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2019;24:943–950. [PMID: 30407693 doi: 10.1111/nep.13526]

43. Vettoretti S, Caldiroli L, Armelloni S, Ferrari C, Cesari M, Messa P. Sarcopenia is associated with malnutrition but not with systemic inflammation in older persons with advanced CKD. *Nutrients* 2019; 11. [PMID: 31248132 DOI: 10.3390/nu11061378]

44. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, Shiels PG, Stenvinkel P. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F938–F950. [PMID: 28701312 doi: 10.1152/ajprenal.00256.2017]

45. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, Marre S, Cassottana P, Lucà S, Vettoretti S, Borrelli S, Conte G, Minutolo R. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 11: 271–279. [PMID: 26668021 doi: 10.2215/CJN.06980615]

46. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, Menendez N, Latorre J, Cillero S, Millan B, Cobelo C, Sanjurjo-Amado A, Quispe J, Garcia-Enriquez A, Carrero JJ. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One* 2018; 13. [PMID: 30067789 doi: 10.1371/journal.pone.0201118]

47. Hörner DV, Taal MW. Skin autofluorescence: An emerging biomarker in persons with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28: 507–512. [PMID: 31589190 doi: 10.1097/MNH.0000000000000549]

48. Cavero-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C,

Cunha PG, Mart Inez-Hortelano JA, Garrido-Miguel M, Berlanga-Mac C, Mart Inez-Vizca V. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* (e-pub ahead of print 2018; doi:10.1161/JAHA.118.009833)

49. Gerrits EG, Lutgers HL, Smeets GHW, Groenier KH, Smit AJ, Gans ROB, Bilo HJG. Skin Autofluorescence: A Pronounced Marker of Mortality in Hemodialysis Patients. *Nephron Extra* 2012; 2: 184–191. doi: 10.1159/000339282

50. Nongnuch A, Davenport A. Skin autofluorescence advanced glycosylation end products as an independent predictor of mortality in high flux haemodialysis and haemodialysis patients. *Nephrology* 2015; 20: 862–867. [PMID: 26014842 doi: 10.1111/nep.12519]

51. Siriopol D, Hogas S, Veisa G, Mititui I, Volovat C, Apetrii M, Onofriescu M, Busila I, Oleniuc M, Covic A. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 563–569. [PMID: 25425437 doi: 10.1007/s11255-014-0870-3]

52. Mácsai E, Benke A, Kiss I. Skin Autofluorescence and Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. *Medicine (United States)* 2015; 94: e1933. [PMID: 26559261 doi: 10.1097/MD.0000000000001933]

53. Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, Taal MW. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; 9: 1361–1368. [PMID: 24875193 doi: 10.2215/CJN.09510913]

54. Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, Glorieux G, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Advanced Glycation End Products and Its Soluble Receptor in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23. [PMID: 35408796 doi: 10.3390/ijms23073439]

55. Dozio E, Ambrogi F, De Cal M, Vianello E, Ronco C, Corsi Romanelli MM. Role of the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a prognostic factor for mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Mediators Inflamm* 2018; 2018. [PMID: 30410419 doi: 10.1155/2018/1347432]

56. Jung ES, Chung W, Kim AJ, Ro H, Chang JH, Lee HH, Jung JY. Associations between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and S100A12 (EN-RAGE) with mortality in long-term hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 54–59. [PMID: 27914132 doi: 10.3346/jkms.2017.32.1.54]

57. Dozio E, Vettoretti S, Caldiroli L, Nerini-Molteni S, Tacchini L, Ambrogi F, Messa P, Corsi Romanelli MM. Advanced glycation end products (Age) and soluble forms of age receptor: Emerging role as mortality risk factors in CKD. *Biomedicine* 2020; 8: 1–12. [doi: 10.3390/biomedicine8120638]

58. Dozio E, Corradi V, Proglia M, Vianello E, Menicanti L, Rigolini R, Caprara C, de Cal M, Corsi Romanelli MM, Ronco C. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 9–17. [PMID: 29596954 doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.017]

59. Gautieri A, Passini FS, Silván U, Guizar-Sicairos M, Carimati G, Volpi P, Moretti M, Schoenhuber H, Redaelli A, Berli M, Snedeker JG. Advanced glycation end-products: Mechanisms of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biology* 2017; 59: 95–108. [PMID: 27616134 doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.001]

60. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, Chiappalupi S, Salvadori L, Donato R. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1213–1234. [PMID: 30334619 doi: 10.1002/jcsm.12350]

61. Yabuuchi J, Ueda S, Yamagishi S ichi, Nohara N, Nagasawa H, Wakabayashi K, Matsui T, Yuichiro H, Kadoguchi T, Otsuka T, Gohda T, Suzuki Y. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2020; 10. [PMID: 33077879 doi: 10.1038/s41598-020-74673-x]

62. Diesel W, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, Kaschula ROC, Sinclair-Smith CC. Morphologic Features of the Myopathy Associated With Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases* 1993; 22: 677–684. [PMID: 8238013 doi: 10.1016/S0272-6386(12)80430-6]

63. Mastrocola R, Nigro D, Chiazza F, Medana C, Dal Bello F, Boccuzzi G, Collino M, Aragno M. Fructose-derived advanced glycation end-products drive lipogenesis and skeletal muscle re-

programming via SREBP-1c dysregulation in mice. *Free Radic Biol Med* 2016; 91: 224–235. [PMID: 26721591 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.022]

64. Chiu CY, Yang R, Sen, Sheu ML, Chan DC, Yang TH, Tsai KS, Chiang CK, Liu SH. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *Journal of Pathology* 2016; 238: 470–482. [PMID: 26586640 doi: 10.1002/path.4674]

65. Davis HM, Essex AL, Valdez S, Deosthale PJ, Aref MW, Allen MR, Bonetto A, Plotkin LI. Short-term pharmacologic RAGE inhibition differentially affects bone and skeletal muscle in middle-aged mice. *Bone* 2019; 124: 89–102. [PMID: 31028960 doi: 10.1016/j.bone.2019.04.012]

66. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol* 2021; 146. [PMID: 33484891 doi: 10.1016/j.exger.2021.111247]

67. Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, Messa P, Romanelli MMC. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicine* 2021; 9. [doi: 10.3390/biomedicine9040405]

68. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat mass is inversely associated with serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, in adults. *Journal of Nutrition* 2011; 141: 1726–1730. [PMID: 21775524 doi: 10.3945/jn.111.143172]

69. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Ayala ER, Qureshi AR, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 1614–1622. [PMID: 12761263 doi: 10.1097/01.ASN.0000067413.32377.CF]

70. Nediani C, Dinu M. Oxidative Stress and Inflammation as Targets for Novel Preventive and Therapeutic Approaches in Non-Communicable Diseases II. *Antioxidants* 2022; 11. [doi: 10.3390/antiox11050824]

71. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of Tumor Necrosis Factor/ Cachectin Promotes Muscle Catabolism in the Rat A Synergistic Effect with Interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614–1622

72. Kalantar-Zadeh K, Alp Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 42: 864. [doi: 10.1053/S0272-6386(03)01005-9]

73. Quirós PM, Langer T, López-Otin C. New roles for mitochondrial proteases in health, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16: 345–359. [PMID: 25970558 doi: 10.1038/nrm3984]

74. Koltai E, Hart N, Taylor AW, Goto S, Ngo JK, Davies KJA, Radak Z. Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303. [PMID: 22573103 doi: 10.1152/ajpregu.00337.2011]

75. Zhou H, Yuan D, Gao W, Tian J, Sun H, Yu S, Wang J, Sun L. Loss of high-temperature requirement protein A2 protease activity induces mitonuclear imbalance via differential regulation of mitochondrial biogenesis in sarcopenia. *IUBMB Life* 2020; 72: 1659–1679. [PMID: 32353215 doi: 10.1002/iub.2289]

76. Proud CG. Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 213–216. doi: 10.1042/BST20060213

77. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in High-Fat-Fed Mice Are Linked to High Glycotoxin Intake. *Diabetes* 2005; 54: 2314–2319. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2314

Сведения об авторах:

Старший специалист Борискина Ольга Леонидовна
109028, Москва, Серебрянская наб., д. 29, офис 85. ООО «АйКОН Клиникал Ресерч (Рус)». Тел.: +7-921-866-2006, e-mail: okhrushcheva@ya.ru, ORCID ID: 0000-0001-9895-7836

Проф. Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ. E-mail: vnt@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1199-0911

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Пер вый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Доц. Яковенко Александр Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

About the authors:

Senior Clinical Research Associate Olga L. Boriskina, ICON Clinical Research (Rus) LCC, 109028, Russia, Moscow, 29, Serebryanicheskaya nab., office 85. Phone: +7-921-866-2006, e-mail: okhrushcheva@ya.ru, ORCID ID: 0000-0001-9895-7836

Prof. Vasiliy N. Tsigan, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Physiology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov MO RF, 194044, Russia, St. Petersburg, 6, Akademika Lebedeva str., e-mail: vnt@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1199-0911

Prof. Rumyantsev Aleksandr Shalikhovich, MD, PhD, DMedSci
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, Department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propae- deutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Jakovenko Alexandr A., MD, PhD

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education Propedeutics of Internal Diseases, associate professor. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 01.09.2023;
одобрена после рецензирования 10.10.2023;
принята к публикации 20.10.2023.
The article was submitted 01.09.2023;
approved after reviewing 10.10.2023;
accepted for publication 20.10.2023.