

Общие патогенетические механизмы развития саркопении при хронической болезни почек и метаболических нарушениях

Л.И. Меркушева^{1,2}, Е.Н. Дудинская¹, Н.Л. Козловская², Л.А. Боброва²

¹ *Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Российская Федерация*

² *ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация*

Для цитирования: Меркушева Л.И., Дудинская Е.Н., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Общие патогенетические механизмы развития саркопении при хронической болезни почек и метаболических нарушениях. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):202-212. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-202-212

Common pathogenetic pathways in the development of sarcopenia in patients with chronic kidney disease and metabolic disorders

L.I. Merkusheva^{1,2}, E.N. Dudinskaya¹, N.L. Kozlovskaya², L.A. Bobrova²

¹ *Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation*

² *Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation*

For citation: Merkusheva L.I., Dudinskaya E.N., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Common pathogenetic pathways in the development of sarcopenia in patients with chronic kidney disease and metabolic disorders. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):202-212. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-202-212

Резюме

Саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, особенно среди пожилых пациентов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой состояние, способствующее ускоренному старению, что может стимулировать нарушения функционального и нутритивного статуса, предрасполагающие пациентов с ХБП к более высокому риску развития саркопении, особенно в терминальной стадии болезни почек. Саркопения является одним из гериатрических синдромов, и ХБП считается одним из ее факторов риска, главным образом за счет развития метаболических нарушений и системного воспаления. Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: нарушение работы митохондрий, возрастное снижение концевых пластинок мотонейронов, избыточный апоптоз, сниженная продукция оксида азота, низкий уровень андрогенов, сниженная активность сателлитных и стволовых клеток, системное воспаление, прием глюкокортикоидов. ХБП связана с нарушением метаболизма и гормонального статуса, включая ацидоз, уремию, гиперпаратиреоз и повышение инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые влияют на функциональность мышц и риски развития саркопении. Дисбактериоз кишеч-

Адрес для переписки: Меркушева Людмила Игоревна

e-mail: dr.merkusheva@gmail.com

Corresponding author: Merkusheva Liudmila

e-mail: dr.merkusheva@gmail.com

https://orcid.org/0000-0003-2112-9164

ника рассматривается как еще один механизм, участвующий в прогрессировании ХБП, и может быть косвенно связан со состоянием мышц. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек, в том числе при саркопеническом ожирении. Мышечная масса является ключевым фактором долголетия у пожилых людей, а саркопения, вызванная ожирением, является значительным фактором риска неблагоприятных последствий для здоровья. Однако частота саркопенического ожирения в популяции с ХБП изучена недостаточно. Систематические обзоры показали, что саркопения у пациентов с ХБП была связана с несколькими неблагоприятными клиническими исходами, такими как падения, переломы, сердечно-сосудистые события. Несмотря на обилие исследований, изучающих вышеупомянутые процессы, точные молекулярные пути и взаимодействия, приводящие к мышечной атрофии, не были изучены в достаточной степени. Систематических обзоров и метаанализов, обобщающих распространенность саркопении при ХБП, мало, и они в основном ограничены пациентами, находящимися на диализе, и реципиентами трансплантата почки.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, саркопения, механизмы развития саркопении, саркопеническое ожирение, гериатрические синдромы, пожилые пациенты

Abstract

Sarcopenia is a syndrome characterized by the progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, strength, and physical performance, leading to an increased risk of adverse outcomes, particularly in elderly individuals, including impaired quality of life, disability, and mortality. Chronic kidney disease (CKD) is a condition associated with accelerated aging that contributes to disturbances in nutritional and functional status, thereby predisposing patients, especially those with end-stage kidney disease, to an increased risk of sarcopenia.

Sarcopenia is considered one of the major geriatric syndromes, while CKD is recognized as an important risk factor for the development of metabolic disturbances and chronic systemic inflammation. The main pathogenetic mechanisms of sarcopenia include mitochondrial dysfunction, age-related degeneration of motor neuron end plates, excessive apoptosis, decreased nitric oxide production, androgen deficiency, reduced activity of satellite and stem cells, systemic inflammation, and glucocorticoid exposure.

CKD is accompanied by multiple metabolic and hormonal abnormalities, including metabolic acidosis, uremia, hyperparathyroidism, and disturbances in increased insulin-like growth factor (IGF) signaling, all of which negatively affect muscle metabolism and increase the risk of sarcopenia. Intestinal dysbiosis is also considered as a potential mechanism contributing to CKD progression, and may indirectly influence muscle.

Several studies have demonstrated an association between loss of muscle mass and deterioration of kidney function, including in patients with sarcopenic obesity. Muscle mass is an important determinant of longevity in the older adults, whereas sarcopenic obesity represent a significant risk factor for adverse health outcomes. However, the prevalence and clinical significance of sarcopenic obesity in patients with CKD remains insufficiently investigated.

Systematic reviews have shown that sarcopenia in CKD patients is associated with multiple adverse clinical outcomes, including falls, fractures, and cardiovascular events. Despite the large number of studies examining these processes, the precise molecular pathways and interactions leading to muscular atrophy remain incompletely understood. Moreover, relatively few systematic reviews and meta-analyses have summarized the prevalence of sarcopenia in CKD, and most available data are limited to dialysis patients and kidney transplant recipients.

Key words: chronic kidney disease, sarcopenia, sarcopenic obesity, geriatric syndromes, elderly patients

Материалы и методы

Исследования, представленные в этом обзоре, были выявлены с помощью поиска в PubMed, с момента создания до 20 января 2025 года, используя термины, «саркопения» и «хроническая болезнь почек». Включены исследования типа "случай-контроль" или когортные исследования, в которых сообщалось о распространенности саркопении согласно устоявшимся консенсусным определениям Евро-

пейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP; EWGSOP2) [1;2] Международная рабочая группа по саркопении (IWGS) [3], Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS; AWGS 2019) [4;5.] и Фонда проекта Национальных институтов здравоохранения по борьбе с саркопенией (FNIH) [6]. Мы также включили исследования, в которых, по данным Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO), оценива-

лась саркопеническое ожирение, а также низкая сила захвата рук [7]. Также были рассмотрены исследования, в которых сообщалось о распространенности признаков саркопении (т.е. низкой мышечной силы, мышечной массы или физической работоспособности), если в них использовались предельные значения, рекомендованные консенсусами.

Критерии исключения

Исключены исследования, в которых участвуют лица моложе 18 лет; с использованием косвенных инструментов для определения саркопении (например, SARC-F, окружность голени), не соответствующих критериям диагноза; тезисы конференций, и письма в редакцию.

Введение

Саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, особенно среди пожилых пациентов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [2, 8]. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой состояние, способствующее ускоренному старению, что может стимулировать нарушения функционального и нутритивного статуса, предрасполагающие пациентов с ХБП к более высокому риску развития саркопении [9, 10].

Хотя саркопения является широко известной патологией пожилого возраста, ХБП считается её фактором риска, главным образом за счет развития метаболических нарушений и системного воспаления. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек, в связи с чем обсуждаются определенные реабилитационные мероприятия [11, 12].

Объем скелетной мышечной массы зависит от различных состояний, таких как старение, низкая физическая активность, кахексия, заболевание почек, денервация, ожоги и др. [13] Его снижение увеличивает риск коморбидности, может привести к инвалидности, потере независимости пациента и его способности к самообслуживанию. Однако в настоящее время низкая мышечная сила определяется как ключевая характеристика саркопении, превосходящая роль низкой мышечной массы [1].

Сочетание саркопении и ожирения называют саркопеническим ожирением – состоянием, признанным важной проблемой здравоохранения в различных группах населения, в том числе у пациентов с ХБП. Мышечная масса является ключевым фак-

тором долголетия у пожилых людей, а саркопения, вызванная ожирением, является значительным фактором риска неблагоприятных последствий для здоровья. Мышцы обладают высокой пластичностью, подвергаются регулярному ремоделированию и отвечают за большую часть общего использования глюкозы организмом, нарушение которого приводит к резистентности к инсулину. Более того, нарушение целостности мышц, определяемое как стойкая потеря мышечной массы, внутримышечное накопление липидов или отложение соединительной ткани, является отличительным признаком метаболической дисфункции, что повышает риск саркопенического ожирения. Однако частота саркопенического ожирения в популяции с ХБП изучена недостаточно.

Распространенность саркопении (в соответствии с консенсусами Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Азиатской рабочей группы по саркопении, Фонда Проекта Национальных институтов здравоохранения по борьбе с саркопенией и Международной рабочей группы по саркопении, IWGS) у пациентов с ХБП изучена в систематическом обзоре и метаанализе [14]. Она составила 24,5% и не различалась между стадиями ($p=0,33$), а варьировала в зависимости от используемого консенсуса, самые низкие и самые высокие показатели были у FNIN (11%) и EWGSOP (30%) без статистической разницы ($p=0,42$). Низкая мышечная сила – первичный признак саркопении – был обнаружен почти у половины популяции с ХБП – у 43,4%, низкая мышечная масса – у 29,1% и низкая физическая работоспособность у 38,6% среди пациентов с ХБП. Более низкая мышечная сила чаще встречалась у диализных пациентов по сравнению с недиализными (26% против 3% соответственно). Саркопеническое ожирение наблюдалось у 10,8%.

Результаты метаанализа выявили, что показатели распространенности саркопении при ХБП зависели от применяемого консенсуса. Самый высокий показатель был у EWGSOP, тогда как самый низкий – у FNIN, который корректирует мышечную массу на основе ИМТ, что потенциально может привести к недодиагностике саркопении у лиц с избыточной массой тела и подчеркивают актуальность дискуссий о том, какие консенсусы следует использовать. Предыдущие систематические обзоры показали, что саркопения у пациентов с ХБП была связана с несколькими неблагоприятными клиническими исходами, такими как падения, переломы, сердечно-сосудистые события. Систематических обзоров и метаанализов, обобщающих распространенность саркопении при ХБП, мало, и они в основном ограничены пациентами, находящимися на диализе, и реципиентами трансплантата почки.

Механизмы, связывающие хроническую болезнь почек и саркопению

Воспаление

Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: нарушение работы митохондрий, возрастное снижение концевых пластинок мотонейронов, избыточный апоптоз, сниженная продукция оксида азота, низкий уровень андрогенов, сниженная активность сателлитных и стволовых клеток, системное воспаление, прием глюкокортикоидов [15; 16]. Отмечено, что в крови пациентов с ХБП повышен уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17; 18]. Статус воспаления, т. е. высокий индекс недостаточности питания-воспаления (MIS) и высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, β 2-микроглобулина и ИЛ-4, связаны с саркопенией у пациентов с ХБП [19]. Это ассоциировано с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, протеолитических систем, в том числе убиквитин-протеасомной, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма белков [18; 20; 21]. Повышенная экспрессия ангиотензина II усиливает катаболизм мышц, ингибируя внутриклеточный сигнальный путь mTOR, а также вызывает деградацию белка посредством активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 путем накопления активных форм кислорода (ROS) [22]. В экспериментальных работах блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) демонстрировали защитный эффект на скелетные мышцы за счет снижения фиброза и улучшения функции мышц [23]. Кроме того, сообщалось о дозозависимом улучшении репарации и регенерации мышц [24; 25].

Необходимо помнить о том, что развитие саркопении происходит в результате даже минимального дисбаланса между синтезом белка и его деградацией [26]. Известно, что отрицательный азотистый баланс усугубляется при более продвинутых стадиях ХБП. Доказано, что сама процедура диализа обычно стимулирует распад белка и отрицательно влияет на его синтез, что может привести к более быстрому истощению мышц [27]. Результаты сравнения пациентов диализных и недиализных групп показали более высокую распространенность низкой мышечной силы у тех, кто находился на диализе. Эти результаты свидетельствуют о том, что хроническое катаболическое состояние, испытываемое пациентами, находящимися на диализе, оказывает пагубное влияние на мышечную силу – основной признак саркопении. Напротив, есть данные, что распространенность саркопении не существенно различается между стадиями ХБП [14].

Метаболические и гормональные нарушения

ХБП связана с нарушением метаболизма и гормонального статуса, включая ацидоз, уремию, гиперпаратиреоз и повышение инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые влияют на функциональность мышц и риски развития саркопении. Основными факторами, которые воздействуют на активность митохондрий мышц, являются функция почек, воспаление и окислительный стресс. При ХБП активность митохондрий мышц в основном нарушается в результате ацидоза. Метаболомика выявила аномалии в путях, связанных с метаболизмом энергии митохондрий и кислотно-щелочным балансом, которые отвечают за резистентность к инсулину при ХБП [28]. Восстановление метаболического гомеостаза увеличивает мышечную массу и функциональность, тем самым улучшая физическую активность [29]. При недостаточной регуляции кислотной нагрузки из-за сниженной почечной функции развивается метаболический ацидоз. Избыток ионов водорода (H⁺) и низкая концентрация tCO₂ вызывает нарушение метаболизма кальция и фосфата у людей с ХБП [30]. Кроме того, снижается чувствительность рецептора кальция и увеличивает высвобождение паратормона (ПТГ).

При метаболическом ацидозе, воспалении, повышении экспрессии миостатина, активности процесса аутофагии, а также стимуляции микроРНК угнетается IGF-1/инсулин-сигнальный путь в мышцах, что становится причиной развития саркопении [31]. У пациентов с ХБП повышена плазменная концентрация IGF-1-связывающих белков (IGFBP). Это происходит по причине повышенной продукции IGFBP-1 и IGFBP-2 печенью, а также нарушения клиренса этих белков на фоне сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [32-33]. В результате затрудняется доставка IGF-1 к тканям-мишеням, снижается его биодоступность с последующим уменьшением чувствительности к нему тканей [34]. Нарушение передачи сигнала IGF-1 ассоциировано также с дефицитом тестостерона – состояния, нередко сопутствующего ХБП. Тестостерон – важный анаболический гормон, необходимый для синтеза мышечного белка, мышечной массы и силы. Тестостерон увеличивает синтез белка, снижает его распад и увеличивает размер мышечных волокон типов I и II. Он также помогает транспортировать мезенхимальные стволовые клетки в сателлитные и ингибирует путь к клеткам-предшественникам адипоцитов [35]. Снижение уровня тестостерона и анаболических эффектов с возрастом или при хронических заболеваниях (наряду с воспалительными состояниями) может привести к потере костной массы, а также к снижению мышечной массы и силы [36]. Снижение уровня тестостерона приводит также к увеличению экспрессии миостатина – гормона, вырабатываемого мышцами, который по-

давляет их рост. Одной из причин повышенной экспрессии этого белка является воспалительный стресс. Миостатин ингибирует дифференцировку миоцитов, усиливает деградацию белка, в связи с чем способствует уменьшению мышечной массы [37;38]. В экспериментальных работах демонстрируется 2- и даже 3-кратное увеличение экспрессии миостатина в мышцах мышей с ХБП. При этом отмечается, что повышение его уровня опосредуется через сигнальный белок Stat3 (один из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) [39]. Было доказано, что индуцированный ФНО- α миостатин активировал гены аутофагии и убиквитин-протеасомную систему в мышцах крыс с ХБП, вызывая потерю мышечной массы [40;41]. М. Sharma et al. приводят данные о том, что уровень миостатина повышен у пациентов с ХБП, и его содержание в плазме крови увеличено уже на ранних стадиях болезни [42]. Механизм уменьшения мышечной массы в ответ на повышение активности миостатина также включает ингибирование функций сателлитных клеток и пролиферации [43]. При связывании миостатина с рецепторами на поверхности мышечных клеток активируется SMAD2/SMAD3-сигнальный путь и происходит фосфорилирование Akt (RAS-alpha serine/threonine-protein kinase, протеинкиназа B) [44]. Это запускает процесс деградации белка за счет того, что низкий уровень фосфорилирования Akt уменьшает фосфорилирование транскрипционных факторов FoxO (Forkhead box) [45;46]. Данный аспект крайне важен в понимании патогенеза саркопении при ХБП ввиду того, что дефосфорилированные FoxO факторы направляются в ядро клетки и там повышают экспрессию E3 убиквитин-лигаз, в частности, MuRF1 и атрогина-1 [47]. Последние запускают убиквитин-протеасомную систему деградации мышечных белков. Очевидно, что нарастающий дисбаланс анаболизма и катаболизма у пациента с ХБП приводит к прогрессирующей потере мышечной массы и силы, а миостатин выступает в качестве контролера одновременно как дифференцировки клеток, так и их атрофии, что представляет исследовательский интерес.

Кроме того, повышенный уровень миостатина также может способствовать нарушению роста мышц при ожирении – одного из основных факторов развития и прогрессирования ХБП. Выработка миостатина стимулируется лептином (гормоном насыщения). Лептин увеличивается почти линейно с нарастанием содержания жира в организме [48]. Гормон подавляет аппетит и регулирует массу тела, расход энергии и поддерживает гомеостаз глюкозы. Однако при нарушении обмена веществ развивается резистентность к лептину. Лептин – это цитокин 1-го класса, который активирует провоспалительные пути (IL-2, IFN γ) и ингибирует противовоспалительный путь (IL-4) [49], может нарушать ангиогенез, приводя

к ишемии тканей [50]. Помимо того, что он вырабатывается жировой тканью, уровень лептина может быть повышен за счет TNF- α , IL-1 и липополисахаридов, создавая петлю положительной обратной связи с вялотекущим хроническим воспалением [51]. Высокие концентрации лептина в том числе связаны с повреждением костно-мышечной ткани [52]

Ожирение как модель хронического воспаления и риска развития саркопении

Метаболические осложнения при ожирении могут приводить к нарушению образования миоцитов, одновременно способствуя отложению фиброзной и жировой ткани, что в конечном итоге приводит к снижению структурной целостности и функциональной способности мышц. Метаболическая дисфункция и наличие хронического низкого уровня воспаления могут нарушать "нормальную" воспалительную реакцию и регенеративные способности скелетных мышц [53]. Инфильтрация ткани макрофагами на фоне экспрессии IL-6 на мышечном уровне способствует восстановлению мышц [54], в то же время повышенная экспрессия TGF- β способствует увеличению отложения фиброзной ткани. Эффективную регенерацию мышц можно объяснить способностью сателлитных клеток поддерживать несколько циклов регенерации [55]. Функция клеток-сателлитов зависит от физиологической среды, которая может быть значительно изменена у людей с ожирением и может ограничивать способность клеток-сателлитов активироваться, пролиферировать и дифференцироваться в мышечное волокно [56]. Макрофаги также могут подавлять активность сателлитных клеток, что указывает на другой механизм: воспаление вызывает нарушения репаративных способностей. Воспаление, связанное с ожирением, также может нарушать ремоделирование миоцитов в результате снижения синтеза белка из-за повышенных уровней TNF- α [57]. Кроме того, есть доказательства перекрестного взаимодействия адипоцитов и мышц *in vitro*, в результате чего воспаление, запускаемое адипоцитами, может способствовать воспалению и атрофии мышечных клеток, подвергающихся воздействию метаболически дисфункциональной среды, вероятно, через IGF-1 [58]. Снижение же уровня IGF-1 приводит к торможению роста мышц (IGF-1 \rightarrow p13K \rightarrow Akt \rightarrow mTOR) [57]. Адипоциты выделяют адипокины, такие как лептин, адипонектин, висфатин и резистин, что может вызывать и усугублять хроническое системное воспаление [59]. Некоторыми из ключевых сигнальных путей, участвующих в этом процессе, являются ядерный фактор – B (NF-B), n-концевая киназа c-Jun (JNK) и инфламасома и NLRP3, все они приводят к транскрипции провоспалительных цитокинов [60]. NF- κ B может активироваться повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, такими как TNF- α , уро-

вень которого повышен в жировой ткани животных с ожирением и диабетом. Было показано, что нейтрализация TNF- α снижает резистентность к инсулину [61]. Кроме того, активность JNK повышается в тканях, чувствительных к инсулину, активируется при стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) и напрямую ингибирует передачу сигналов инсулина [61]. Инфламасома представляет собой белковый комплекс, который созревает и секретирует воспалительные цитокины, такие как IL-1 β и IL-18. Аналогично цитокинам NF- κ B, липополисахаридам (ЛПС) и некоторым формам липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ЛПС, липопротеины низкой плотности и продукт старения ЛПНП могут передавать сигналы через Toll-подобный рецептор-4 (TLR-4) [62], активирующий передачу сигналов IL-1 β и IL-18. Распознавание насыщенных жирных кислот TLR-4 необходимо для активации передачи сигналов NF- κ B и индуцирования экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и MCP-1) [63]. Экспрессия гена TLR-4 и содержание соответствующего белка повышены в мышцах пациентов с ожирением и сахарным диабетом, что потенциально способствует резистентности к инсулину, а также нарушению целостности мышц, наблюдаемому при нарушении обмена веществ [64]. Метаболические нарушения инициируются в том числе активными формами кислорода (АФК) – побочным продуктом при повреждении клеток, митохондриальной дисфункции или окислительного стресса [65]. Накопление АФК может привести к перекисному окислению липидов и разрушению клеточной мембраны; стрессу ЭР, приводящему к неправильному сворачиванию и разворачиванию белка (денатурации), что в конечном итоге делает клетки неспособными очищать неправильно свернутые белки; и осуществлять апоптоз [66].

Повышенный уровень окислительного стресса может привести к чрезмерному накоплению токсичных липидных метаболитов (например, диацилглицерина, жирного ацетил-КоА и церамидов) и АФК, которые являются естественными побочными продуктами клеточного метаболизма [67]. Накопление жирных кислот в мышцах может быть одним из ключевых факторов, приводящих к возникновению резистентности к инсулину, поскольку изменяется образование и выведение вредных липидных промежуточных продуктов (диацилглицеридов и церамидов). Дисбаланс синтеза и расщепления этих промежуточных продуктов может влиять на баланс между образованием и расщеплением жирных кислот и триглицеридов, что приводит к накоплению и развитию липидных депо в нежировых тканях [68]. Неблагоприятные метаболические эффекты, связанные с эктопическим накоплением липидов, подтверждаются исследованием по липодистрофии, которое показало, что накопление липидов в мышцах может привести к тяжелой инсулиноре-

зистентности и диабету [66], поскольку скелетные мышцы (как и печень) являются основным местом поглощения и утилизации глюкозы [69]. Поскольку масса мышечной ткани в теле человека достигает 40-50% от общей массы, резистентность скелетных мышц к инсулину в значительной степени влияет на уровень глюкозы в организме, наличие провоспалительных процессов и способствует синтезу коллагена и мышечному фиброзу, а также снижению передачи сигналов инсулина [70].

Таким образом, эктопическое образование липидов и неполные или неадекватные реакции заживления являются отличительными признаками заболевания мышечной системы и, вероятно, инициируются системным низкоуровневым воспалением.

Витамин D и саркопении при хронической болезни почек

Популяция пациентов с хронической болезнью почек подвержена высокому риску саркопении, как из-за недоедания, воспаления и различных осложнений, так и из-за дефицита витамина D, наблюдаемого при этой патологии. Связь между низким уровнем 25(OH)D и более низкой мышечной силой и массой, худшей физической работоспособностью, гериатрическими синдромами падения и старческой астении у пожилых людей или людей с хроническими заболеваниями изучалась много раз. Витамин D является одной из основных молекул мышечной и костной физиологии [71]. Витамин D регулирует миокины и остеокины (фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста-1, фоллистатин, фактор роста фибробластов, остеоглицин, склеростин и остеокальцин) в мышечной и костной ткани. Витамин D также оказывает благоприятное воздействие на увеличение диаметра и количества мышечных волокон II типа и мышечных клеток, которые эффективны в нервно-мышечной работе [72]. Было показано, что саркопении, мышечная слабость, падения и повышенная частота переломов коррелируют с дефицитом витамина D [73]. Исследования *in vitro* показали, что витамин D снижает уровень миостатина в культивируемых мышечных клетках и увеличивает мышечную и костную массу. Восполнение витамина D не только увеличивает регенерацию мышц и мышечную силу, но также снижает падения и предотвращает переломы [72]. Описана положительная связь между уровнем 1,25(OH)2D, физической выносливостью, размером и силой мышц, у пациентов с ХБП [74, 75]. Есть данные, что добавление витамина D значительно улучшило физическую работоспособность (оцененную с помощью теста на время подъема со стула, теста на скорость ходьбы и теста на подъем по лестнице) у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D – в среднем 25(OH)D < 7 нг/мл (17,5 нмоль/л) – с ХБП 3-4 стадии и при перитонеальном диализе [76]. Однако

публикации о роли витамина D в развитии саркопении при ХБП немногочисленны, а результаты исследований витамина D при саркопении остаются противоречивыми [77].

Метаболиты микробиома кишечника и их влияние на ХБП и саркопению

Различные метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, вызывают метаболические изменения в кишечнике и других органах, в том числе мышцах и почках. Воздействие мочевины на эпителиальные клетки толстой кишки частично влияет на плотные соединения, облегчая транслокацию эндотоксинов и микробных фрагментов и приводя к воспалению, которое увеличивает нарушение эпителиального барьера [78]. Отек стенки кишечника ухудшает нарушение эпителиального барьера толстой кишки [79]. У пациентов с ХБП и саркопенией нарушение кишечного эпителиального барьера способствует абсорбции микробных токсинов, вызывая системное воспаление, которое может способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям, анемии и потере белка [80].

Уремический токсин индоксилсульфат (ИС), метаболит кишечной микробиоты, является потенциальным фактором, который вызывает повреждение кишечного барьера путем ингибирования митохондриального потока эпителиальных клеток кишечника, связанного с ХБП. Кроме того, ИС является эндогенным агонистом арильного углеводородного рецептора (AhR) в кровотоке, оказывая профиброзное и провоспалительное действие частично посредством активации пути AhR/NF- κ B [81]. Учитывая все большее количество доказательств взаимосвязи между ХБП и микробиотой кишечника, связь между ХБП и саркопенией также привлекает внимание. Исследования показали прямую связь между ИС и метаболическими изменениями в скелетных мышцах, приводящими к уремической саркопении при ХБП. Эта связь подчеркивает роль ИС в содействии мышечной атрофии и слабости, наблюдаемой у пациентов с ХБП [82].

Метаболомные исследования показали, что в мышцах ИС усиливает антиоксидантный ответ посредством активации ядерного фактора эритроидного 2-родственного фактора 2 (NRF2). Эта чрезмерная активация антиоксидантного ответа приводит к снижению цикла трикарбоновых кислот, что способствует недостаточной выработке аденозинтрифосфата (АТФ) и вызывает мышечную слабость

и саркопению. Из-за своей высокой метаболической активности мышечные клетки более восприимчивы к митохондриальной дисфункции и деградации, что делает их особенно уязвимыми для токсичности ИС. Кишечная микробиота участвует в регуляции метаболических путей триптофана с индольной структурой. Микробиота кишечника метаболизирует производные индола, полученные из триптофана, которые действуют как лиганды для AhR. Повышенная активация AhR может привести к повреждению митохондрий, что способствует повреждению мышц и их атрофии [83, 84]. Микробиота кишечника усиливает активность фермента индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), который активируется во время воспаления. Это приводит к истощению триптофана и накоплению его метаболитов, что еще больше подпитывает воспалительное состояние [85]. Таким образом метаболиты триптофана могут синергически способствовать развитию старческой астении и саркопении, усугубляя воспаление в кишечнике, нервной системе и мышцах.

Заключение

У пациентов с ХБП саркопения является опасным состоянием и связана с худшим прогнозом. Согласно литературе, в патогенезе саркопении, связанной с ХБП, по-видимому, задействованы многочисленные механизмы. Хроническое воспаление, уремические токсины, недоедание, гормональный дисбаланс (инсулинорезистентность, дефицит витамина D и гипогонадизм), окислительный стресс и повышенное убиквитинирование являются ключевыми игроками в катаболическом процессе. У пациентов с ХБП наблюдается повышенная экспрессия и концентрация провоспалительных медиаторов. В свою очередь, эти молекулы могут способствовать мышечной атрофии и снижению силы, принимая участие в патогенезе саркопении.

Дисбактериоз кишечника рассматривается как еще один механизм, участвующий в прогрессировании ХБП. Он является важным источником уремических токсинов и, таким образом, может быть косвенно связан со состоянием мышц. Несмотря на обилие исследований, изучающих вышеупомянутые процессы, точные молекулярные пути и взаимодействия, приводящие к мышечной атрофии, не были изучены в достаточной степени. Исследования предполагают более глубокую связь между почками и мышцами, поскольку саркопения также может повышать риск развития ХБП [86].

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

Л.И.М. – концепция и написание рукописи; Н.Л.К. – консультации, редактирование и вычитывание рукописи; Е.Н.Д., Л.А.Б. – консультации, внесение окончательной правки.

Author's contribution:

L.I.M. – research concept and design, manuscript writing; N.L.K. – consultations, editing and proof-reading of the manuscript; E.N.D., L.A.B. – making final edits.

Информация об авторах:

Меркушева Людмила Игоревна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), научный сотрудник центра фундаментальной и клинической нефрологии института клинической медицины РУДН, врач-нефролог, <https://orcid.org/0000-0003-2112-9164>, e-mail: merkusheva_li@rgnkc.ru

Дудинская Екатерина Наильевна – д.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет); профессор кафедры болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>, e-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева РУДН, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: kozlovskaya@yandex.ru

Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальной нефрологии Института клинической медицины РУДН, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>, e-mail: mrlee2005@yandex.ru

Author's information:

Merkusheva Liudmila Igorevna, <https://orcid.org/0000-0003-2112-9164>, e-mail: merkusheva_li@rgnkc.ru

Dudinskaya Ekaterina Nailiyevna, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>, e-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Kozlovskaya Natalia Lvovna, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: kozlovskaya@yandex.ru

Bobrova Larisa Alexandrovna, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>, e-mail: mrlee2005@yandex.ru

Список литературы

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
2. 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
3. Bhasin S, Morley JE, Newman AB et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:249-256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
4. Chen LK, Liu LK, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
5. Chen LK, Woo J, Assantachai P et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21: 300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
6. Studenski SA, Peters KW, Alley DE et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A:547-558. DOI: 10.1093/gerona/glu010
7. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15:321-335. DOI: 10.1159/000521241
8. Machekhina LV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, et al. Cluster analysis of sarcopenia in older adults: significant factors contributing to disease severity. *Eur Geriatr Med*. 2025; 16(1):45-54. DOI: 10.1007/s41999-024-01153-0
9. Ribeiro HS, Neri SGR, Oliveira JS et al. Association between sarcopenia and clinical outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41:1131-1140. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.025
10. Shu X, Lin T, Wang H et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia*. 2022; 13(1):145-158. DOI: 10.1002/jcsm.12890
11. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0176230. DOI: 10.1371/journal.pone.0176230
12. Меркушева ЛИ, Шилов МА, Рунихина НК и соавт. Гериатрические подходы к реабилитационным мероприятиям у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2025; 27(4):380-391. [Merkusheva LI, Shilov MA, Runikhina NK et al. Geriatric approaches to rehabilitation strategies in elderly and very old patients with chronic kidney disease] DOI 10.28996/2618-9801-2025-4-380-391 (in Russian)
13. McCarthy JJ, Esser KA. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13:230-235. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833781b5
14. Duarte MP, Almeida LS, Neri SGR et al. Prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease: a global systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Apr;15(2):501-512. DOI: 10.1002/jcsm.13425
15. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and

- epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014; 5(4):253-259. DOI: 10.1007/s13539-014-0161-y
16. *Sayer AA, Robinson SM, Patel HP et al.* New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013; 42(2):145-150. DOI: 10.1093/ageing/afs191
 17. *Enoki Y, Watanabe H, Arake R et al.* Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep*. 2016; 6:32084. DOI: 10.1038/srep32084
 18. *Moorthi RN, Avin KG.* Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(3):219-228. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000318
 19. *Cha RH.* Pharmacologic therapeutics in sarcopenia with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2024 Mar;43(2):143-155. DOI: 10.23876/j.krcp.23.094
 20. *Gungor O, Ulu S, Hasbal NB, Anker SD, Kalantar-Zadeh K.* Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1380-1392. DOI: 10.1002/jcsm.12839
 21. *Lenoir O, Tharaux PL, Huber TB.* Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. *Kidney Int*. 2016; 90(5):950-964. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.014
 22. *Cabello-Verrugio C, Morales M, Rivera J et al.* Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev*. 2015 DOI: 10.1002/med.21343
 23. *Burks T, Andres-Mateos E, Marx R et al.* Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med*. 2011. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002227
 24. *Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R et al.* Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. *Sci Rep*. 2015 DOI: 10.1038/srep14453
 25. *Bedair H, Karthikeyan T, Quintero A et al.* Angiotensin II receptor blockade administered after injury improves muscle regeneration and decreases fibrosis in normal skeletal muscle. *Am J Sports Med*. 2008 DOI: 10.1177/0363546508315470
 26. *Яковенко АА, Румянцев АИ, Есаян АМ.* Новые подходы к коррекции недостаточности питания больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2016; (3-4):42-45 [*Yakovenko AA, Rumyantsev ASB, Yesayan AM.* New approaches to correcting malnutrition in patients receiving chronic hemodialysis. *Clinical nephrology* 2016; (3-4): 42-45] (In Russian)
 27. *Wang XH, Mitch WE, Price SR.* Pathophysiological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:138-152. DOI: 10.1038/s41581-021-00498-0
 28. *Chalupsky M, Goodson DA, Gamboa JL, Roshanravan B.* New insights into muscle function in chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021, 30, 369-376. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000700
 29. *Visser WJ, van de Braak EEM, de Mik-van Egmond AME et al.* Severs, D. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023, 14, 2498-2508. DOI: 10.1002/jcsm.13330
 30. *Raphael KL.* Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Aug;74(2):263-275. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.036
 31. *Wang XH, Mitch WE.* Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(9):504-516. DOI: 10.1038/nrneph.2014.112
 32. *Tonsoff B, Blum WF, Wingen AM, Mebls O.* Serum insulin like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1, 2, and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(9):2684-2691. DOI: 10.1210/jcem.80.9.7545697
 33. *Uliniski T, Mohan S, Kiepe D et al.* Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(7):589-597. DOI: 10.1007/s004670000361
 34. *Powell DR, Liu F, Baker BK et al.* Insulin-like growth factor binding protein-6 levels are elevated in serum of children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9):2978-2984. DOI: 10.1210/jcem.82.9.4215
 35. *Prasad H.* The Skeletal Muscle of Humans is Affected by Testosterone through Cellular and Molecular Pathways-An Excuse to Increase Performances Illegally. *Int J Med Rev Case Rep* 2024;3 (3). DOI: 10.59657/2837-8172.brs.24.047.
 36. *Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ.* Testosterone and sarcopenia. *World J Mens Health*. 2018;36:192-198. DOI: 10.5534/wjmh.180001
 37. *Fan J, Kou X, Jia S et al.* Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *J Cell Physiol*. 2016; 231(7):1450-1459. DOI: 10.1002/jcp.25260;
 38. *Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL.* Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Bio*. 2013; 45(10):2333-2347. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.019
 39. *Zhang L, Pan, J, Dong Y et al.* Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab*. 2013; 18(3):368-379. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.012
 40. *Itoh Y, Saitoh M, Miyazawa K.* Smad3-STAT3 crosstalk in pathophysiological contexts. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018; 50(1):82-90. DOI: 10.1093/abbs/gmx118
 41. *Mao S, Zhang J.* Role of autophagy in chronic kidney diseases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(12):22022-22029.
 42. *Wang DT, Yang YJ, Huang RH 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
 43. *Trendelenburg, AU, Meyer A, Rohner D et al.* Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296(6):C1258-1270. DOI: 10.1152/ajpcell.00105.2009
 44. *Zhang L, Rajan V, Lin E 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

45. Sartori R, Milan G, Patron M et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 296(6):C1248-1257. DOI: 10.1152/ajp-cell.00104.2009

46. Lee SW, Dai G, Hu Z et al. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1537-1545. DOI: 10.1097/01.asn.0000127211.86206.e1

47. 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

48. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704):763-70. DOI: 10.1038/27376

49. Lord GM, Matarese G, Howard JK et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998; 394(6696):897-901. DOI: 10.1038/29795.

50. Brown LA, Lee DE, Patton JF et al. Diet-induced obesity alters anabolic signalling in mice at the onset of skeletal muscle regeneration. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 215(1):46-57. DOI: 10.1111/apha.12537

51. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2152-7. DOI: 10.1172/JCI118653

52. Abella V, Scotece M, Conde J et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(2):100-109. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.209

53. Collins KH, Paul HA, Hart DA et al. A High-Fat High-Sucrose Diet Rapidly Alters Muscle Integrity, Inflammation and Gut Microbiota in Male Rats. *Sci Rep.* 2016; 6:37278. DOI: 10.1038/srep37278

54. Zhang C, Li Y, Wu Y, Wang L et al. Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway is essential for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration. *J Biol Chem.* 2013; 288(3):1489-99. DOI: 10.1074/jbc.M112.419788

55. Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In Vivo.* 2009; 23(5):779-96.

56. D'Souza DM, Trajcevski KE, Al-Sajee D, et al. Diet-induced obesity impairs muscle satellite cell activation and muscle repair through alterations in hepatocyte growth factor signaling. *Physiol Rep.* 2015; 3(8):12506. DOI: 10.14814/phy2.12506

57. Braune J, Weyer U, Hobusch C et al. IL-6 Regulates M2 Polarization and Local Proliferation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity. *J Immunol.* 2017;198(7):2927-2934. DOI: 10.4049/jimmunol.1600476

58. Pellegrinelli V, Ronault C, Rodriguez-Cuenca S et al. Human Adipocytes Induce Inflammation and Atrophy in Muscle Cells During Obesity. *Diabetes.* 2015;64(9):3121-34. DOI: 10.2337/db14-0796

59. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J et al. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative

diseases. *J Mol Endocrinol.* 2009;43(1):11-8. DOI: 10.1677/JME-08-0131

60. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(1):15-28. DOI: 10.1038/nrendo.2015.189

61. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91. DOI: 10.1126/science.7678183

62. Hodgkinson CP, Laxton RC, Patel K, Ye S. Advanced glycation end-product of low density lipoprotein activates the toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2275-81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.175992

63. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):39-48. DOI: 10.1210/jc.2013-3092

64. Reyna SM, Ghosh S, Tantivong P et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes.* 2008;57(10):2595-602. DOI: 10.2337/db08-0038

65. Serra D, Mera P, Malandrino MI et al. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(3):269-84. DOI: 10.1089/ars.2012.4875

66. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. *What is metabolic syndrome, and why are children getting it?* *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):123-40. DOI: 10.1111/nyas.12030

67. Broussard JL, Devkota S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. *Mol Metab.* 2016;5(9):737-42. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.07.007

68. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):535-41. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834ad8b6

69. Yu H, Zhou D, Jia W, Guo Z. Locating the source of hyperglycemia: liver versus muscle. *J Diabetes.* 2012;4(1):30-6. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00170.x

70. Williams AS, Kang L, Wasserman DH. The extracellular matrix and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(7):357-66. DOI: 10.1016/j.tem.2015.05.006

71. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S et al. Sarcopenia in post-menopausal women: is there any role for vitamin D? *Maturitas.* 2015;82:56-64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.014

72. Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones* 2017;15:471-488. DOI: 10.14310/horm.2002.1705

73. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N et al. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:169-181. DOI: 10.1111/cen.12368

74. Gordon PL, Doyle JW, Johansen KL. Association of 1,25-dihydroxyvitamin d levels with physical performance and thigh muscle cross-sectional area in chronic kidney disease stage 3 and 4. *J Ren Nutr.* 2012;22:423-433. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.006

75. Zahed N, Chebrazi S, Falaknasi K. The evaluation of relationship between vitamin D and muscle power by micro

manual muscle tester in end-stage renal disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:998-1003. DOI: 10.4103/1319-2442.139885

76. *Taskapan H, Baysal O, Karahan D et al.* Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol.* 2011;76:110-116. DOI: 10.5414/cn107160

77. *Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G.* Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19867009. DOI: 10.1177/1759720X19867009

78. *Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al.* Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83(2):308-15. DOI: 10.1038/ki.2012.345

79. *Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV.* Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):737-46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095

80. *Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ et al.* Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230-237. DOI: 10.1159/000360010

81. *Schroeder JC, Dinatale BC, Murray LA et al.* The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry.* 2010;49(2):393-400. DOI: 10.1021/bi901786x

82. *Sato E, Mori T, Mishima E, et al.* Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2016;6:36618. DOI: 10.1038/srep36618

83. *Xu Y, Mao T, Wang Y et al.* Effect of Gut Microbiota-Mediated Tryptophan Metabolism on Inflammation in Frailty and Sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(4):044. DOI: 10.1093/gerona/glae044

84. *Mor A, Kalaska B, Pawlak D.* Kynurenine Pathway in Chronic Kidney Disease: What's Old, What's New, and What's Next? *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1178646920954882. DOI: 10.1177/1178646920954882

85. *Ballesteros J, Rivas D, Duque G.* The Role of the Kynurenine Pathway in the Pathophysiology of Frailty, Sarcopenia, and Osteoporosis. *Nutrients.* 2023;15(14):3132. DOI: 10.3390/nu15143132

86. *Xiong Y, Jiang X, Zhong et al.* Possible sarcopenia and risk of chronic kidney disease: a four-year follow-up study and Mendelian randomization analysis. *Endocr Res.* 2024;49(3):165-178. DOI: 10.1080/07435800.2024.2353842

Дата получения статьи: 17.10.2025

Дата принятия к печати: 17.03.2026

Submitted: 17.10.2025

Accepted: 17.03.2026