

А.С. Кузярова*¹, М.З. Гасанов², М.М. Батюшин¹, О.В. Голубева³

¹— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

²— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

³— ООО «Гемодиализный центр Ростов», Ростов-на-Дону, Россия

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОГО ИСТОЩЕНИЯ: РОЛЬ МИОСТАТИНА И ПРОТЕИНКИНАЗЫ β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.S. Kuzyarova*¹, M.Z. Gasanov², M.M. Batyushin¹, O.V. Golubeva³

¹Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1, Rostov-on-Don, Russia

³LLC «Hemodialysis Center Rostov», Rostov-on-Don, Russia

MOLECULAR BASES OF MUSCULAR DEFINITION: THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEINKINASE β IN PROGRESSION OF PROTEIN-ENERGY WASTE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Резюме

Совершенствование нефрологической службы и повышение доступности гемодиализа создают предпосылки для более детального анализа осложнений и сопутствующих заболеваний, с ним ассоциированных. Одним из основных клинических состояний, значительно ухудшающих прогноз пациента, является белково-энергетическая недостаточность (БЭН), проявляющаяся потерей мышечной массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, которая, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни, а, нередко, к инвалидизации и смерти. **Цель исследования:** оценка взаимосвязи миостатина и протеинкиназы β , как маркеров катаболического каскада, с проявлениями БЭН у пациентов на гемодиализе. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие 80 человек (47 мужчин и 33 женщины), медиана возраста составляла 51,7±11,6 лет. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали лечение хроническим гемодиализом, средней длительностью 33,5 (0,5; 236) месяцев. Проводился сбор анамнестических данных, антропометрическое измерение, оценка мышечной силы методом кистевой динамометрии. Уровни MSTN и АКТ определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit, США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office (USA) и Statistica-10.0 (StatSoft Inc., USA). **Результаты:** была выявлена зависимость локального увеличения толщины кожных складок при повышении уровня MSTN, а также уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки на фоне снижения АКТ ($p=0,03$). Для оценки степени мышечной деградации был предложен индекс катаболизма мышечной ткани, имеющий статистически подтвержденную связь со степенью БЭН и ее клиническими проявлениями. Анализ влияния маркеров системного воспаления на концентрацию MSTN не дал статистически значимых результатов. Однако в подгруппе с повышенным содержанием АКТ на фоне активации анаболических процессов отмечалось снижение β 2- микроглобулина и прирост сывороточного железа ($p=0,04$). В подгруппе с высоким уровнем MSTN определялись более высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ). Обнаружена прямая корреляционная связь между повышением протеинкиназы β и годовой флюктуацией ПТГ ($r=0,83$, $p=0,01$). **Заключение.** В проведенном нами исследовании было установлено, что у пациентов с ХБП5Д, получающих терапию хроническим гемодиализом,

*Контакты/Contacts. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru

активность миостатина и протеинкиназы β меняется в сторону превалирования деградации белка над процессами синтеза, что создает предпосылки для развития саркопении. С учетом полученных данных, дальнейшее изучение межмолекулярных взаимодействий данных маркеров в катаболическом каскаде мышечных белков представляет исследовательский интерес.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, белково-энергетическая недостаточность, саркопения, миостатин, протеинкиназа β

Для цитирования: Кузьярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М. и др. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОГО ИСТОЩЕНИЯ: РОЛЬ МИОСТАТИНА И ПРОТЕИНКИНАЗЫ β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 126-132. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

Abstract

Improving the nephrology service and increasing the availability of hemodialysis create the prerequisites for a deeper analysis of the associated complications and associated diseases. One of the main clinical conditions that worsen the patient's prognosis is protein-energy deficiency (BPH), which is manifested by loss of muscle mass, strength and performance of skeletal muscles, which also leads to a decrease in quality of life, and often to disability and death. **The aim:** assess of the relationship between myostatin and protein kinase β , as markers of the catabolic cascade, with the manifestations of PEW in hemodialysis patients. **Materials and methods:** 80 people took part in the study (47 men and 33 women), the median age was 51.7 ± 11.6 years. All patients had CKD 5D stages with chronic hemodialysis treatment for an average duration of 33.5 (0.5; 236) months. All patients were carried out a detailed clinical and anamnestic examination, we estimated the anthropometric measurement, muscular strength were using the hand dynamometry method. The levels of MSTN and AKT were determined in serum by enzyme immunoassay (ELISA Kit, USA). Statistical analysis was carried out using STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). **Results:** A dependence of the local increase in skin folds with an increase in the MSTN level, as well as a decrease in the thickness of the subcutaneous fatty tissue with a decrease in AKT ($p = 0.03$) was detected. We proposed a muscle catabolism index for assessing the degree of muscle degradation. IT had a statistically proven association with degree PEW and clinical manifestations of it. Analysis of the effects of markers of systemic inflammation with MSTN did not give statistically significant results. However, in the subgroup with elevated AKT with the activation of anabolic processes, we observed a decrease in $\beta 2$ -microglobulin and an increase in serum iron ($p = 0.04$). In the subgroup with a high level of MSTN, higher concentrations of parathyroid hormone (PTH) were determined. We found a direct correlation between the increase in protein kinase β and the annual PTH fluctuation ($r = 0.83$, $p = 0.01$). **Conclusion.** In our study, we were found that in patients with CKD5D receiving therapy with chronic hemodialysis, the activity of myostatin and protein kinase β varies. This leads to an increase in protein degradation over the processes of synthesis, which creates prerequisites for the development of sarcopenia. Taking into account the data obtained, further study of the intermolecular interactions of these markers in the catabolic cascade of muscle proteins is of research interest.

Key words: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, sarcopenia, myostatin, protein kinase β

For citation: Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M. et al. MOLECULAR BASES OF MUSCULAR DEFINITION: THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEINKINASE β IN PROGRESSION OF PROTEIN-ENERGY WASTE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 126-132. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

AKT — протеинкиназа β , ISRNM — Международное общество по почечному питанию и метаболизму, MSTN — миостатин, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, ИКМТ — индекс катаболизма мышечной ткани, ПТГ — паратиреоидный гормон, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность

Введение

Совершенствование нефрологической службы и повышение доступности гемодиализа как метода заместительной почечной терапии создают предпосылки для более детального анализа осложнений и сопутствующих заболеваний с ним ассоциированных. Одним из основных клинических состояний, значительно ухудшающих прогноз пациента, является белково-энергетическая недостаточность (БЭН) и развитие на фоне уремической интоксикации потери мышечной массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, называемой саркопенией. Эти изменения приводят к снижению качества жизни и нередко к инвалидизации и смерти [3].

Международное общество по почечному питанию и метаболизму (ISRNM) выделяет саркопению в качестве клинического проявления БЭН [7]. По последним данным от 20-70% пациентов с ХБП на гемодиализе страдают от осложнений, связанных с БЭН [4]. Согласно рекомендациям ISRNM, в диагностике

БЭН выделяют основные критерии: низкий вес тела, включающий снижение жировой массы и ИМТ; уменьшение мышечной массы (на основании измерения окружности плеча, двойной рентгеновской абсорбциометрии, биоимпедансометрии) или изменения креатинина крови; снижение потребляемого белка/энергии; определение биохимических маркеров катаболизма белка [10].

Незначительный, но стойкий дисбаланс между синтезом белка и его деградацией у пациентов с заболеваниями почек вызывает значительную потерю белка. В настоящее время не существует совершенных методов предотвращения мышечного истощения, вызванного хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако были выявлены механизмы, которые регулируют метаболизм мышечного белка. Их изучение создаст условия для разработки терапевтических подходов, направленных на фармакологическую коррекцию межмолекулярных взаимоотношений в каскаде мышечного метаболизма и позволит контролировать этот процесс.

Одним из ведущих катаболических путей, вызывающих деградацию мышечных белков, считают активацию убиквитин-протеасомной системы, реализующей свое действие через миостатин и протеинкиназу β [13].

Миостатин (MSTN) — член семейства трансформирующего фактора роста-бета, катаболические эффекты которого обусловлены, с одной стороны, активацией Smad 2/ Smad3 сигнальных молекул и блокированием фосфорилирования протеинкиназы β (АКТ). В результате нарушается передача сигналов через IGF-1 / PI3K / Akt путь, увеличивается уровень активного фактора FoxO1 и активируются гены, связанные с атрофией [6]. С другой стороны, сигнал миостатина в АКТ-mTOR каскаде блокирует синтез эндогенного белка, также приводя к развитию мышечной атрофии. Еще одним эффектом гиперэкспрессии MSTN является развитие фиброза [9] и подавление активности клеток-сателлитов, участвующих в процессах репарации мышечного волокна [5]. Описанные механизмы деградации мышечной ткани могут быть инициированы осложнениями хронической почечной недостаточности: метаболическим ацидозом, дефектной сигнализацией инсулина, воспалением, уремической интоксикацией, гормональным дисбалансом, гиподинамией и аномальной регуляцией аппетита.

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи миостатина и протеинкиназы β , как маркеров катаболического каскада, с проявлениями БЭН у пациентов на гемодиализе.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 80 человек, из которых 47 мужчин и 33 женщины, медиана возраста составляла $51,7 \pm 11,6$ лет. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали лечение хроническим гемодиализом, средней длительностью $33,5 (0,5; 236)$ месяцев. Проводился сбор анамнестических данных, антропометрическая оценка верхних и нижних конечностей (измерялся диаметр окружности плеча, запястья, шеи, бедра; толщина подкожно-жировой складки в области бицепса, трицепса, над и под лопаткой, в подвздошной области). Мышечную силу измеряли методом кистевой динамометрии (ДМЭР-120-0,5, Россия). Стадия БЭН оценивалась с использованием комплексной методики в модификации G.L. Vilbrey и T.L. Cohen [4]. Концентрация MSTN и АКТ определялись в сыворотке крови методом полуоткрытого иммуноферментного анализа с использованием набора Myostatin ELISA Kit (США), Protein Kinase B Beta ELISA Kit (США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office (USA) и Statistica-10.0 (StatSoft Inc., USA).

Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Стьюдента при

нормальном распределении выборки, критерия Манна-Уитни — при отличии от нормального. Корреляционный анализ при нормальном распределении признака осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном — коэффициента Спирмена. Проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. Параметрический дисперсионный анализ осуществлялся с помощью анализа ANOVA и теста Levene, теста Браун-Форсайта. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Нами отмечена высокая распространенность БЭН в исследуемой группе: у 90% обследуемых определялись выраженные в разной степени проявления мышечной атрофии. При этом большая часть нарушений относилась к легкой и среднетяжелой степени БЭН (61,25% и 27,5%), у 1 пациента был выявлен выраженный белковый дисбаланс. Была обнаружена корреляционная зависимость между комбинированным признаком наличия БЭН и снижения мышечной силы. Полученные данные нами были распределены на три подгруппы, где 0 — отсутствие снижения мышечной силы, 1-снижение силы мышц руки или ноги, 2- снижение мышечной силы обоих конечностей (Таб.1).

Средний уровень MSTN в группе обследованных составил $8,47 \pm 1,27$ нг/мл, среднее значение АКТ составило $3,15 \pm 2,15$ нг/мл, колеблясь от 0,08 до 11,6 нг/мл, распределение в обоих случаях не отличалось от нормального. Проведение анализа ANOVA и теста Браун-Форсайта позволило распределить количественные признаки по двум подгруппам в зависимости от уровня миостатина. Отмечались более высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в подгруппе с высоким уровнем MSTN, что свидетельствует о возможной активации катаболического контура мышечного метаболизма у пациентов с ХБП5Д на фоне вторичного гиперпаратиреоза. В отношении повышения протеинкиназы β была выявлена корреляционная зависимость с годовой флюктуацией ПТГ ($r=0,83$, $p=0,01$). В подгруппе с высокой флюктуацией ПТГ наблюдалось более выраженное снижение уровня ПТГ в процессе наблюдения (-123 ± 12 против 11 ± 18 нг/мл, $p=0,021$), а также более частое назначение гормонзаместительной терапии (38,5% против 11,1%, $p=0,04$).

При оценке влияния неспецифических маркеров системного воспаления на концентрацию миостатина крови статистически значимых результатов получено не было. (Таб. 2).

Однако в подгруппе с повышенным содержанием АКТ на фоне активации анаболических процессов отмечался прирост сывороточного железа и снижение $\beta 2$ - микроглобулина (Таб. 3).

Таблица 1. Корреляционные связи комбинированного признака «БЭН и Снижение мышечной силы конечностей» с клиническими параметрами

Table 1. Correlation of the combined symptom «PEW and Reduced muscle strength of the limbs» with clinical parameters

Клинический признак/ Clinical parameters	r Spearman
Пол (мужской — 0, женский — 1)/Gender (male — 0, female — 1)	0,30*
Динамометрия на бесфистульной руке, Н/Dynamometer on a fist-free hand, N	-0,50*
Динамометрия на левой руке, Н/Dynamometer on the left hand, N	-0,50*
Динамометрия на правой руке, Н/ Dynamometer on the right hand, N	-0,50*
Снижение кистевой мышечной силы/ Decreased carpal muscle strength	0,37*
Проба с поднятием ноги, сек/ Test with raising the legs, sec	0,37*
Снижение мышечной силы ноги/ Reduced muscle leg strength	-0,62*
Степени снижения мышечной силы конечностей/ The degree of reduction of muscle strength of the limbs	0,75*

Примечание/Note: *— $p < 0,05$

Таблица 2. Значения клинических признаков ($M \pm SD$) в подгруппах в зависимости от уровня MSTN

Table 2. The values of clinical signs ($M \pm SD$) in subgroups depending on the level of MSTN

Признак / The sign	Миостатин/ MSTN		SS	SS error	MS error	F	p
	≤8,49 нг/мл (ng/ml)	>8,49 нг/мл (ng/ml)					
Лимфоциты, тыс/мкл / Lymphocytes / μ l	1,58±0,5	1,54±0,5	0,001	7,94	0,40	0,01	0,91
Трансферрин, г/л / Transferrin, g / l	1,9±0,45	1,8±0,36	0,05	5,9	0,08	0,71	0,40
Ферритин, мкг/л / Ferritin, mcg / l	386±367	366±263	79 042	4 241 027	55 803	1,42	0,24
Железо сыворотки / Serum iron, g / l	10,5±2,9	10,5±3,6	2,7	396	5,1	0,53	0,47
Альбумин крови, г/л / Albumin, g / l	41,8±2,3	41,7±2,3	0,01	173	2,22	0,005	0,94
НbA1c, %	5,9±1,2	7,5±1,1	0,03	4,44	0,64	0,04	0,84
β2-МКГ, нг/мл / β2-MCG, ng / ml	119±32	125±29	0,30	39 883	511	0,0006	0,98
СРБ, мг/л / CRP, mg / l	124±26	118±42	2 438	60 401	774	3,15	0,07

Таблица 3. Значения клинических признаков ($M \pm SD$) в подгруппах в зависимости от уровня АКТ

Table 3. The values of clinical signs ($M \pm SD$) in subgroups depending on the level of АКТ

Признак/The sign	Протеинкиназа β/АКТ		SS	SS error	MS error	F	p
	≤2,55 нг/мл (ng/ml)	>2,55 нг/мл (ng/ml)					
Лимфоциты, тыс/мкл / Lymphocytes / μ l	1,6±0,5	1,5±0,5	0,48	7,8	0,09	1,88	0,47
Трансферрин, г/л / Transferrin, g / l	1,86±0,4	1,81±0,4	0,007	6,4	0,08	0,09	0,77
Ферритин, мкг/л / Ferritin, mcg / l	327±255	427±366	67 467	4 125 783	54 286	1,25	0,27
Железо сыворотки / Serum iron, g / l	10,3±2,5	14,7±3,8	20,3	380	4,9	4,2	0,04
Альбумин крови, г/л / Albumin, g / l	41,9±2,2	41,6±2,4	0,19	174	2,2	0,08	0,77
НbA1c, %	5,9±1,2	7,5±1,1	0,03	4,44	0,64	0,04	0,84
β2-МКГ, нг/мл / β2-MCG, ng / ml	119±32	125±29	0,30	39 883	511	0,0006	0,98
СРБ, мг/л / CRP, mg / l	124±26	118±42	2438	60 401	774	3,15	0,07

При оценке влияния антропометрических измерений на уровень MSTN, было установлено, что повышение его концентрации (выше медианы $\geq 8,49$ нг/мл) ассоциировано с увеличением толщины кожной складки над бицепсом и в подвздошной области (Рис. 1, Рис. 2). В то же время у пациентов с низким уровнем АКТ отмечалось увеличение толщины кожной складки над бицепсом выше среднего значения (Рис. 3). Эти данные указывают на активацию липидного обмена в обсуждаемых областях при нарастании катаболических процессов в мышечной ткани.

При изучении ассоциации MSTN и протеинкиназы β была установлена взаимосвязь между этими биомаркерами. Нами предложен индекс катаболизма мышечной ткани (ИКМТ), который рассчитывается путем отношения MSTN к АКТ. С его помощью можно косвенно судить о направленности метаболизма скелетной мускулатуры у пациентов с ХБП5Д. Мы распределили пациентов на три подгруппы: 0 — низкий ИКМТ, который определяется преобладанием процессов анаболизма (низкий миостатин, высокий АКТ), 1- умеренный ИКМТ, процессы синтеза и распада белка уравновешены (низкий миостатин, низкий АКТ или высокий миостатин, высокий АКТ),

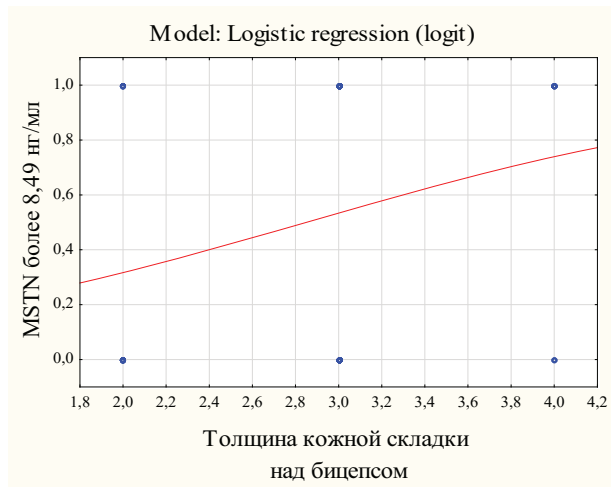


Рисунок 1. Вероятность повышения уровня миостатина в зависимости от толщины кожной складки над бицепсом
Figure 1. The probability of increasing the level of myostatin, depending on the thickness of the skin fold above the biceps

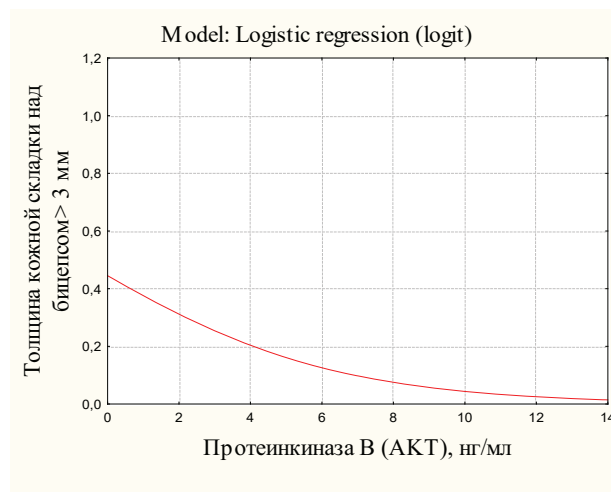


Рисунок 3. Толщина кожной складки над бицепсом в зависимости от уровня АКТ
Figure 3. The thickness of the skin fold above the biceps depending on the level of АСТ

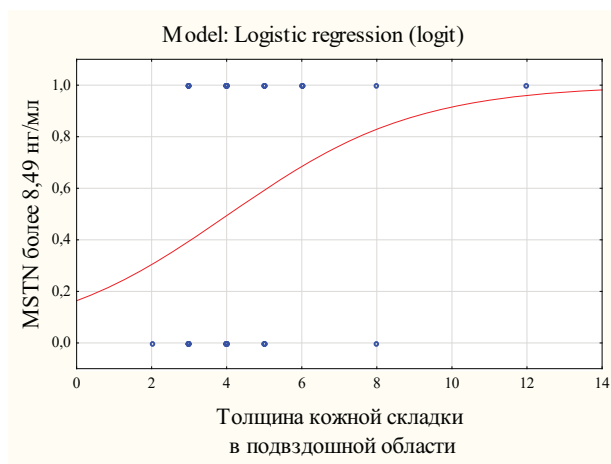


Рисунок 2. Вероятность повышения уровня миостатина в зависимости от толщины кожной складки в подвздошной области
Figure 2. The probability of increasing the level of myostatin, depending on the thickness of the skin fold in the iliac region

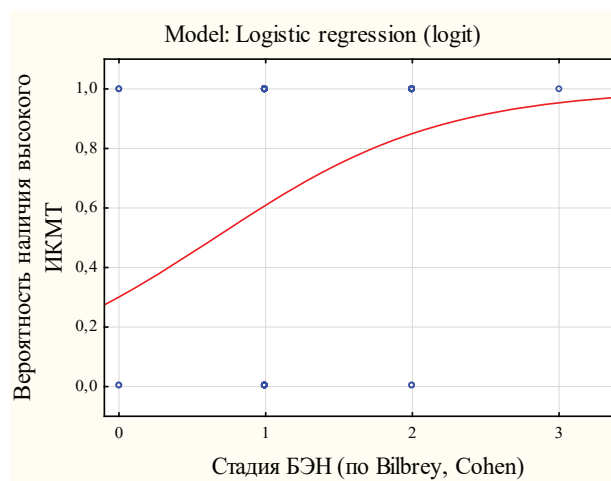


Рисунок 4. Уравнение регрессии и графическое изображение вероятности повышения ИКМТ в зависимости от стадии БЭН
Figure 4. The regression equation and the graphic image of the probability of increasing the ICMT depending on the stage of PEW

Таблица 4. Значения признаков ($M \pm SD$) в зависимости от наличия БЭН и уровня ИКМТ
Table 4. Values of signs ($M \pm SD$) depending on the presence of PEW and ICMT

Признак/The sign	БЭН нет/no PEW			БЭН есть/have PEW		
	ИКМТ/ICMT					
	0	1	2	0	1	2
Динамометрическое измерение кистевой силы на бесфистульной руке, Н/Dynamometric measurement of carpal force on a fist-free hand, N	41,8±50	39,0±19	23,2±7,4	37,7±13	36,2±13	32,7±11
SS=595, MS=119, F=2,81, p=0,022						

2- высокий ИКМТ, при котором деградация мышечных белков значительно превалирует над их синтезом (высокий MSTN, низкий АКТ).

По данным регрессионного анализа, отмечалось увеличение предложенного коэффициента при нарастании стадии БЭН (Рис. 4).

В проведенном нами исследовании связь показателей, характеризующих снижение мышечной силы с изучаемыми катаболическими маркерами, статистически значима только в отношении повышения миостатина ($\chi^2=4,15$, $p=0,041$). Однако применение ИКМТ позволяет более четко отследить патогенетические взаимодействия. Так снижение мышечной силы на фоне повышения ИКМТ отмечалось в 91% случаев, против 63% при его отсутствии ($\chi^2=3,67$, $p=0,048$). Проведение анализа ANOVA и оценка статистической значимости с помощью теста Levene позволяет провести количественный анализ признаков в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия БЭН и степени ИКМТ (Табл. 4).

Обсуждение

Диссоциация в процессах кинетики белка при терминальной стадии ХПН связана не только с алиментарным дефицитом, как считалось ранее, но и нарушением синтеза и распада протеинов [6]. В случае ХБП-индуцированной мышечной атрофии преобладание процессов белковой деградации, имеют большее значение, чем снижение синтеза [12]. Подобные изменения в мышечной ткани характеризуются развитием БЭН, сопровождающейся снижением массы и функции мышечного волокна [8].

Одна из ведущих ролей в поддержании гомеостаза скелетных мышц отводится миостатину и протеинкиназе β [2], активность которых определяется рядом экзо- и эндогенных факторов, в частности, дисбалансом витамина Д и развитием вторичного гиперпаратиреоза [4]. Вместе с тем, метаболический ацидоз и системная воспалительная реакция на фоне уремии также могут оказывать триггерное влияние на систему мышечного протеолиза [5].

В проведенном нами исследовании было установлено, что у пациентов с ХБП, получающих терапию хроническим гемодиализом, изменяются активности обсуждаемых биомаркеров, приводя к превалированию деградации белка над процессами синтеза, что создает предпосылки для развития саркопении.

Определение сывороточной концентрации MSTN и АКТ, а также коэффициента их межмолекулярного взаимодействия может выступать в качестве дополнительной малоинвазивной методики для постановки диагноза БЭН и косвенной оценки выраженности саркопении у пациентов с ХБП5Д.

Заключение

Установлено влияние повышенного уровня миостатина и низкого уровня протеинкиназы β на параметры мышечной силы пациентов с ХБП5Д. Определена зависимость изменения данных факторов при антропометрической оценке толщины кожной складки различных сегментов тела, что может быть связано с процессами фибро-адипогенеза в мышечном волокне.

Разработанный оригинальный индекс катаболизма мышечной ткани может быть использован в комплексной оценке нутритивного статуса пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом.

Дальнейшее изучение межмолекулярных взаимодействий MSTN и АКТ в катаболическом каскаде мышечных белков представляет исследовательский интерес. В частности, требует глубокого изучения вопрос внутриклеточного определения обсуждаемых биомаркеров, а также интегративная роль серин-треониновой протеинкиназы mTOR в обмене мышечной ткани у пациентов с ХБП и саркопенией.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии, МОНИКИ 1775, Москва. 2015; 3-5
Vetchinnikova O.N., Pichugin I.S. Protein-energy deficiency in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy, MONIKI 1775, Moscow. 2015; 3-5. [In Russian].
2. Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении у пациентов с хронической болезнью почек: интегративная роль mTOR. Нефрология. 2018; 22(5): 9-16.

- Gasano M.Z. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis pathogenesis in patients with chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology Journal*. 2018; 22(5): 9-16. [In Russian].
3. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю. и др. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017; 21(4): 9-29
Smirnov A.V., Golubev R.V., Korosteleva N.Y. et al. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology Journal* 2017; 21(4): 9-29. [In Russian].
 4. Bhat M., Kalam R., Qadri S.S., Madabushi S, Ismail A. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology*. 2013; 154(11): 4018–4029. DOI: 10.1210/en.2013-1369
 5. Bing D., Feng Z., Jianghui W. et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab*. 2017; 14(29): 42. DOI: 10.1186/s12986-017-0179-1.
 6. Carrero J.J., Johansen K.L., Lindholm B. et. al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016; 90(1): 53–66. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.025.
 7. Domański M., Ciechanowski K. Sarcopenia: A Major Challenge in Elderly Patients with End-Stage Renal Disease. *Journal of Aging Reserch*. 2012; article ID: 754739, pages 12. DOI: 10.1155/2012/754739
 8. Ebner N., von Haehling S. Silver linings on the horizon: highlights from the 10th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(1):176-182. DOI: 10.1002/jcsm.12290.
 9. Jiangling D., Yanjun D., Zihong C. et al. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 91(1): 119–128. DOI: 10.1016/j.kint.2016.07.029.
 10. Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. et al. Wasting in chronic kidney disease. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011; 2(1): 9–25. DOI: 10.1007/s13539-011-0019-5
 11. Sharma M., McFarlane C., Kambadur R. et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015; 67(8): 589–600. DOI:10.1002/iub.1392
 12. Wang X.H., Mitch W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(9): 504–516. DOI: 10.1038/nrneph.2014.112
 13. Xiaonan H.W., William E.M. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (9): 504–516. DOI:10.1038/nrneph.2014.112

A

Статья получена/Article received 29.04.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
13.02.2019 г.

XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

8-11 апреля 2019 года пройдет Старейший конгресс, ставший уже культовым в нашей стране.

Место проведения: Центр Международной Торговли г. Москва (Конгресс-центр ЦМТ)

Адрес: 123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д.12

Долгом профессионалов здравоохранения является постоянное текущее обновление знаний. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» окажет в этом поддержку врачам. Школы для практикующих врачей будут проведены и аккредитованы в рамках системы Непрерывного Профессионального Образования.

В целях предоставления врачам возможности выстраивания персональной траектории участия, предложен особый порядок избранных мероприятий Конгресса, получивший название «Саммит». Саммит — это особый регламент для целого медицинского направления в рамках конгресса «Человек и лекарство». На заседаниях будут обсуждаться самые актуальные проблемы здравоохранения, с участием ведущих российских и иностранных специалистов. Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастро-Саммит», «Кардио-Саммит», «Саммит Пульмологов» и др.

В рамках конгресса пройдет III Съезд молодых терапевтов, делегатами которого станут молодые ученые и интернисты — лидеры исследовательских и научных проектов, делегаты Советов молодых ученых и студенческих научных обществ, посвятивших себя терапии.

**Приглашаем Вас принять участие в работе XXVI Российского
национального конгресса «Человек и лекарство»!**