© М.З. Гасанов, 2018
УДК [616.61-008.64-036.12-06 : 611.73-007.23]-092
Для цитирования: Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. Нефрология 2018; 22 (5): 9-16. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16
For citation: Gasanov M.Z. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronoc kidney disease: integrated role of mTOR. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 9-16 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16

М.З. Гасанов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА САРКОПЕНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ИНТЕГРАТИВНАЯ РОЛЬ mTOR

Кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, Россия

M.Z. Gasanov

MOLECULAR ASPECTS OF SARCOPENIA PATHOGENESIS IN CHRONOC KIDNEY DISEASE: INTEGRATED ROLE OF mTOR

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

РЕФЕРАТ
В последние десятилетия были открыты основные патогенетические механизмы поддержания мышечной массы и силы. Большая часть научных трудов по изучению молекулярных аспектов патогенеза саркопении были сфокусированы на Akt-сигнальном пути. Объектом исследования были люди пожилого и старческого возраста, иммобилизированные пациенты, больные ХБП 1–4 стадий, животные. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли белка-мишени рапамицина млекопитающих mTOR. Он представляется ключевым звеном в контроле мышечной массы и является перспективным маркером в понимании механизмов патогенеза саркопении. Его значение в белковом обмене у пациентов с ХБП 5д стадии до конца не изучено и требует дальнейших исследований. Представленный научный обзор содержит сведения о роли mTOR и его компонентов – mTORC1 и mTORC2 в поддержании мышечной массы и силы у здорового человека и формировании саркопении у пациентов с ХБП. Основная задача комплекса mTORC1 заключается в регуляции синтеза белка, который необходим для роста и дифференцировки клеток. Функции комплекса mTORC2 изучены недостаточно. Установлено, что он играет важную роль в таких биологических процессах, как организация цитоскелета, поддержание внутриклеточного гомеостаза, т.е. он обеспечивает устойчивость клетки и ее выживаемость при неблагоприятных внешних и внутренних стимулах. Белок mTOR можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении.

Ключевые слова: саркопения, потеря мышечной массы и силы, хроническая болезнь почек, серин-треониновая киназа mTOR

ABSTRACT
In recent decades, the main pathogenetic mechanisms for maintaining muscle mass and strength have been discovered. Most of the scientific papers on the molecular aspects of the pathogenesis of sarcopenia were focused on the Akt-signaling pathway. The subject of the study were people of elderly and senile age, immobilized patients, patients with CKD 1-4 stages, animals. However, recently more attention has been paid to the role of protein – the mammalian target of rapamycin mTOR. It seems to be a key link in the control of muscle mass and is a promising marker in understanding the mechanisms of the pathogenesis of sarcopenia. Its importance in protein metabolism in patients with end stage kidney disease is not studied and requires further research. The presented scientific review contains information on the role of mTOR and its components – mTORC1 and mTORC2 in maintaining muscle mass and strength in a healthy person and in the formation of sarcopenia in patients with CKD. The general aid of mTORC1 complex is regulation of protein production which is necessary for cell growth and differentiation. mTORC2 complex functions are not enough studied. It is established that it plays important role in such biological processes as cytoskeleton organization, intracellular homeostasis maintaining, so it provides cell resistance and cell survivability in negative external and internal impulses. mTOR protein can be considered as promising molecular marker in diagnostics of protein metabolism early disturbances in patients with CKD and also as additory factor of sarcopenia severity assessment.

Keywords: sarcopenia, loss of muscle mass and strength, chronic kidney disease, serine/threonine kinase mTOR

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой их повреждение любой этиологии, сопровождающееся нарушением структуры и(или) функции и протекающее в течение 3 мес и более [1]. Распространенность ХБП в мире с каждым годом увеличивается и составляет в среднем более 10% в общей популяции [2]. Это в первую очередь обусловлено распространенностью хронических

Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru

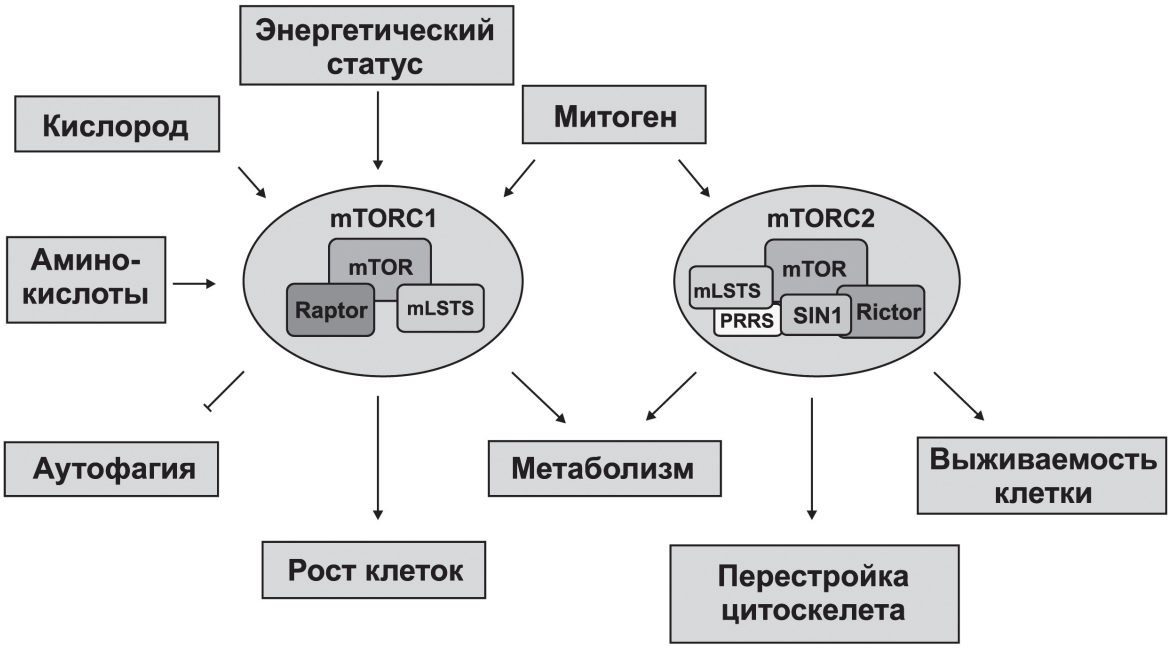

Рис. 1. Участие mTORC1 и mTORC2 в клеточных процессах [33].
Figure 1. The involvement of mTORC1 and mTORC2 in cellular processes [33].

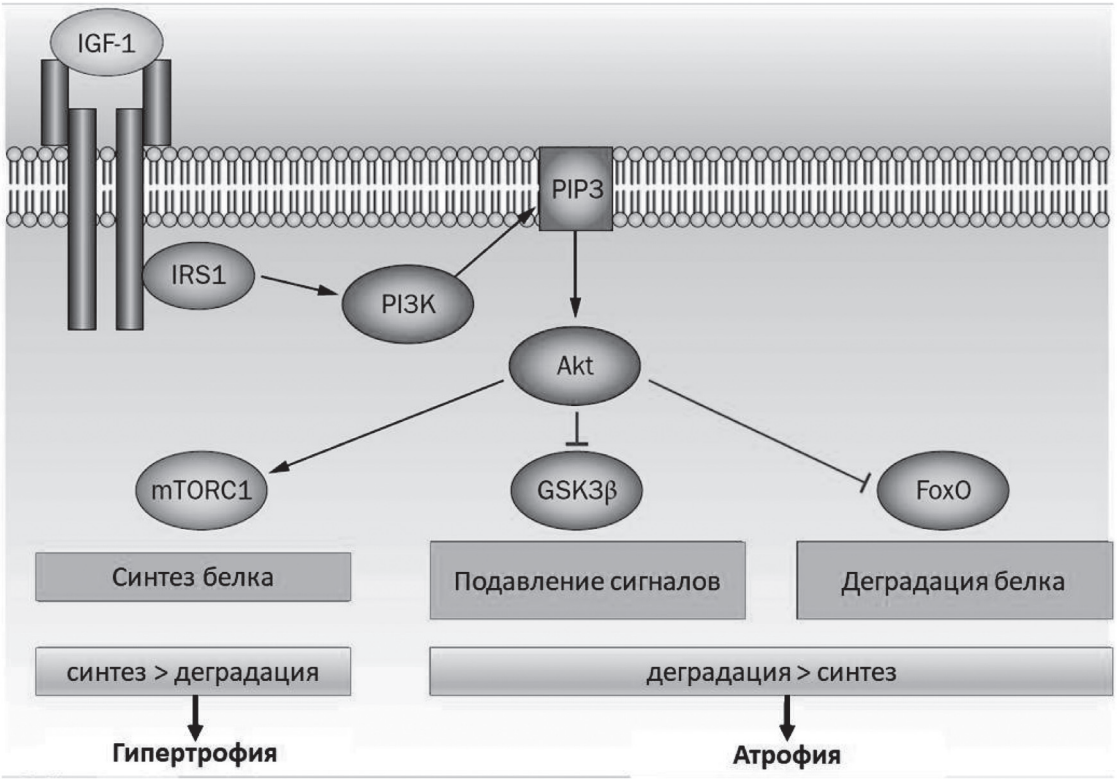

Рис. 2. Поддержание мышечной массы через IGF-1-PI3K-Akt-сигнальный путь [39]. FoxO – транскрипционный фактор, CSK3β – гликогенсинтаза киназа 3β, IRS1 – субстрат инсулинового рецептора 1, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, mTOR – серин-треониновая протеинкиназа, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, PIP3 – фофатидилинозитол 3,4,5-трифосфат.
Figure 2. Maintaining muscle mass through the IGF-1-PI3K-Akt signaling pathway [39]. FoxO – transcription factor, CSK3β – glycogen synthase kinase 3β, IRS1 – substrate of insulin receptor 1, IGF-1 – insulin-like growth factor 1, mTOR – serine-threonine protein kinase, PI3K – phosphoinositide-3-kinase, PIP3 – phophatidylinositol 3,4,5-Triphosphate.

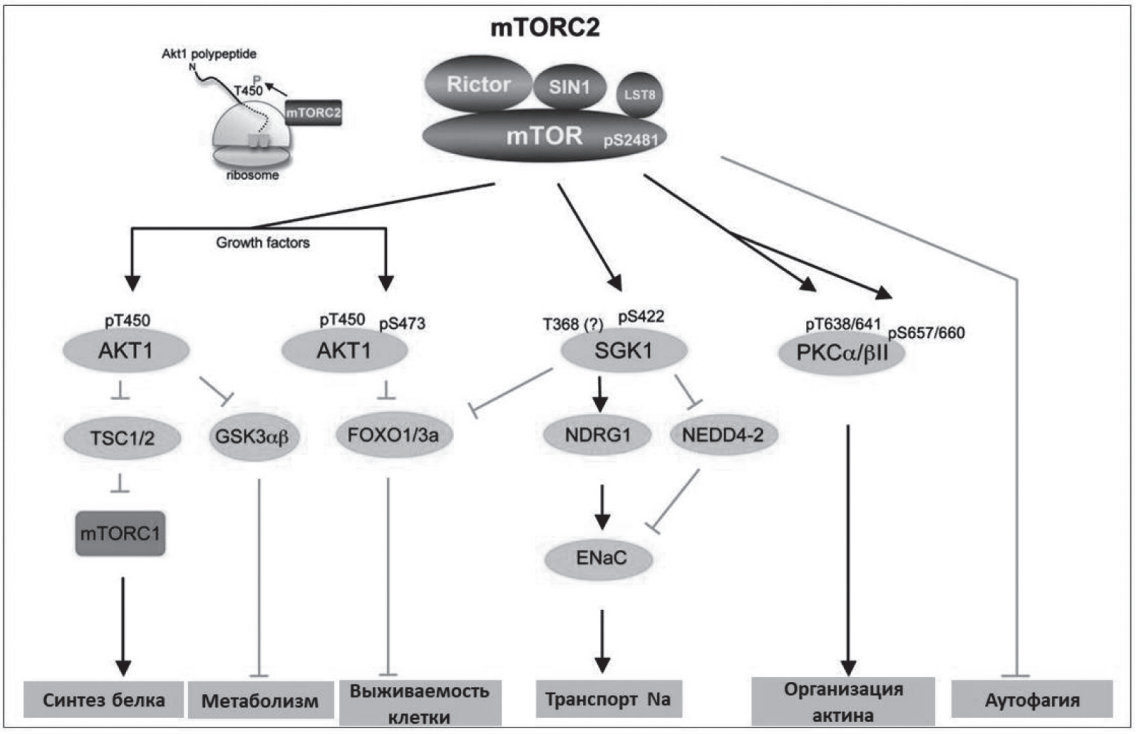

Рис. 3. Функции mTORC2 и регуляция клеточных процессов [46].
Figure 3. Functions of mTORC2 and regulation of cellular processes [46].

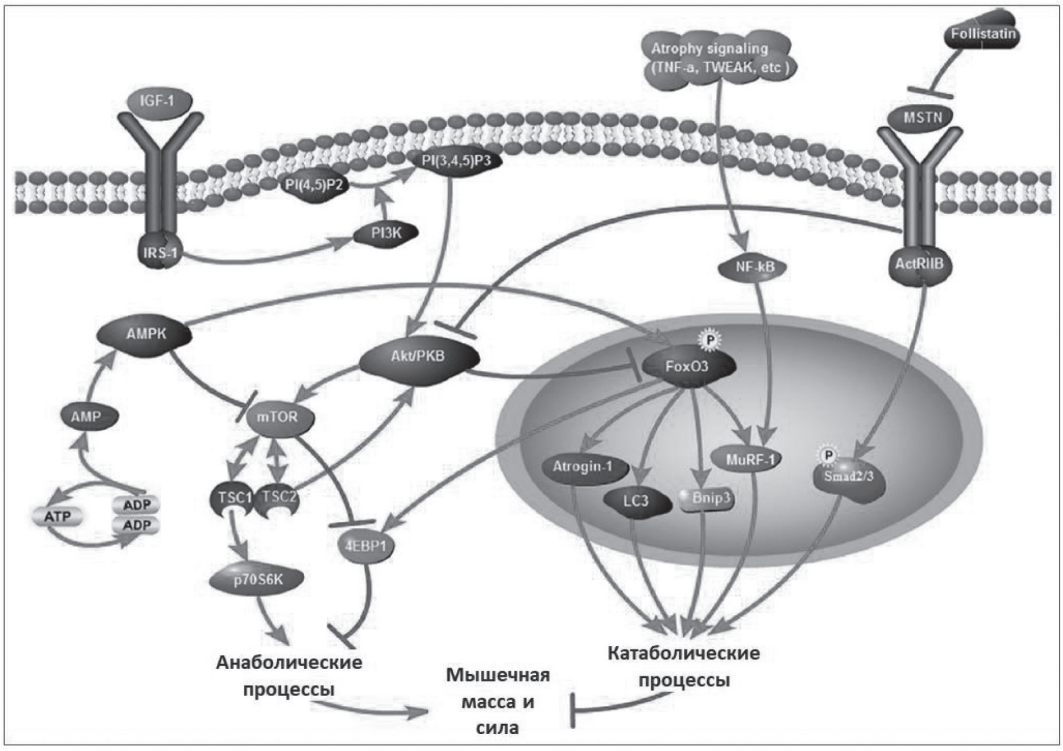

Рис. 4. Комплексная схема межмолекулярных взаимодействий mTOR, IGF-1 и миостатина [49]. IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, AMP – аденозинмонофосфат, AMPK – АМФ-активированная белковая киназа, ATP – аденозинтрифосфат, Akt – серин-треониновая специфичная белковая киназа, mTOR – белок-мишень рапамицина млекопитающих, PGC-Iα – 1-альфа коактиватор гамма-рецептора, активированного пироксисомным пролифератором, Atrogin-1 и MuRF1 – мышечные E3-лигазы, 4EBPI – eIF4E-связывающий белок, Bnip3 – bcl-2/аденовирус E IB-взаимодействующий белок, LC3 –легкие цепи белка I, ассоциированного с микротрубочками, MSTN – миостатин.
Figure 4. Complex scheme of molecular interactions of mTOR, IGF-1 and myostatin [49]. IGF-1 – insulin-like growth factor, PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase, AMP –adenosine monophosphate, AMPK – AMP activated protein kinase, ATP – adenosine triphosphate, Akt – serine-threonine specific protein kinase, mTOR – mammalian rapamycin target protein, PGC-Iα – 1-alpha co-activator of the gamma receptor activated by the pyroxisome proliferator, Atrogin-1 and MuRF1 – muscle E3 ligases, 4EBPI is the eIF4E binding protein, Bnip3 – bcl-2 / adenovirus E IB interacting protein, LC3 – light chain of protein I, associate with microtubules, MSTN – myostatin.

неинфекционных заболеваний, в частности, сахарного диабета и артериальной гипертензии, являющихся основными модифицируемыми факторами риска ХБП [3]. Они участвуют в запуске кардиоренального континуума и приводят не только к прогрессированию почечного повреждения, но и к росту смертности от болезней системы кровообращения [4].

Саркопения, встречающаяся у 37% диализных больных, может служить одной из причин повышения сердечно-сосудистой смертности. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек [5, 6]. Поэтому выявление причин снижения мышечной массы у пациентов с ХБП С5д стадии позволит не только оптимизировать подходы к ведению пациентов данной группы, но и влиять на прогноз заболевания.

Под саркопенией понимают синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [7, 8]. Некоторые клинические состояния, такие как ХБП, диабет, сердечно-сосудистая и онкологическая патология, могут усиливать потерю мышечной массы [9–11]. Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: прием глюкокортикоидов, 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 [12, 13]. Отмечено, что в крови пациентов с ХБП повышен уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [14, 15]. Это ассоциировано с активностью протеолитических систем, в том числе убиквитин-протеасомной, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма белков [15, 16].

Необходимо помнить о том, что развитие саркопении происходит в результате даже минимального дисбаланса между синтезом белка и его деградацией [17]. Вместе с тем, разработка эффективных методов для предотвращения потери мышечной силы и массы у пациентов с ХБП весьма непростая задача [18, 19].

Несмотря на достигнутые успехи в установлении межмолекулярных взаимодействий в механизмах обмена белка в клетке, патогенез снижения мышечной массы при ХБП до конца не ясен и требует дальнейшего изучения. В этом аспекте научный интерес представляет серин-треониновая киназа (mTOR). В современной литературе недостаточно данных о ее активности и участии в развитии саркопении у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе (ГД). Изучение данного вопроса расширит существующие представления о механизмах уменьшения мышечной массы у пациентов с ХБП, позволит персонифицировать оценку сердечно-сосудистого риска и прогноза у этих больных, оптимизировать подходы к ведению пациентов на гемодиализе.

Структура и функции mTOR

Известно, что основная функция скелетной мускулатуры (СМ) заключается в поддержании позы тела, его перемещении в пространстве, участии в терморегуляции. Однако полученные сравнительно недавно данные представляют ее также в виде важнейшего регулятора обмена веществ [20, 21]. Объем скелетной мышечной массы зависит от различных состояний, таких как старение, низкая физическая активность, кахексия, заболевание почек, денервация, ожоги и др. [22]. Его снижение увеличивает риск коморбидности, может привести к инвалидности, потере независимости пациента и его способности к самообслуживанию, а также явиться причиной неблагоприятного исхода [23]. Поэтому поддержание мышечной массы у пациента с ХБП является определяющим в определении качества жизни, улучшении прогноза заболевания.

Предполагается, что в увеличении массы скелетных мышц и размера волокон основную роль играют механическая нагрузка и анаболическая стимуляция. Примечательно, что изменения под воздействием внешних раздражителей происходят в результате роста отдельных волокон, а не за счет увеличения их числа [24].

Одним из основных участников каскада регуляции мышечной массы является белок-мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), известный как mTOR. Его роль заключается в многоуровневом контроле изменений как внешней среды, так и внутриклеточного состояния, включая оценку энергетического статуса, доступности нутриентов и кислорода, координацию различных клеточных процессов: роста клеток, дифференцировки, обмена веществ в целом [25]. mTOR показал свою активность в качестве негативного регулятора аутофагии путем фосфорилирования комплекса ULKI в скелетных мышцах [26, 27]. Применение рапамицина или голодание

ингибирует белок mTOR и может индуцировать аутофагию в клетках млекопитающих [28–30].

mTOR работает в составе двух сложных комплексов – mTORC1 и mTORC2, различающихся по структуре и функции. Каждый комплекс состоит из белка mTOR, выполняющего роль каталитической субъединицы и уникальных компонентов. В mTORC1 в качестве таковых обнаружены регуляторный ассоциированный белок (regulatory associated protein of mTOR, Raptor), субстрат протеинкиназы B (Akt), богатый пролином (PRAS40), DEP-домен, содержащий белок (DEP domain-containing mTOR-interacting protein, Deptor) и белок mLST8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8). Комплекс mTORC2 содержит белки mLST8 и Deptor, а также нечувствительный к рапамицину белок Rictor, белок mSIN1 (mammalian stress-activated map kinase-interacting protein 1) и обменный фактор Xpln. Наличие белка Rictor в комплексе mTORC2 отличает его от mTORC1 отсутствием чувствительности к иммуносупрессанту рапамицину [31].

Функция каждого компонента, находящегося в комплексе, до конца не ясна. Предположительно одни белки выполняют активирующую функцию, а другие – оказывают ингибирующее воздействие и тем самым регулируют его активность (рис. 1). Известно, что комплекс чувствителен в отношении уровня кислорода, аминокислот, окислительного и воспалительного стрессов [32].

Комплекс mTORC1 выполняет ключевую интегративную роль в катаболических и анаболических процессах в организме, осуществляя надлежащий контроль объема мышечной массы, однако у пациентов на ГД активность этого важного маркера изменена, что, вероятно, приводит к дисбалансу процессов синтеза и деградации белка, создавая условия для развития саркопении [34]. При этом происходит уменьшение размеров и количества преимущественно быстрых мышечных волокон 2-го типа и их замещение соединительной и жировой тканью [35, 36]. Основная задача mTORC1 заключается в регуляции синтеза белка, который необходим для роста и дифференцировки клеток. Активация mTORC1 приводит к образованию рибосом посредствам стимуляции рРНК белком фосфатазой 2A (PP2A) и транскрипционным инициирующим фактором IA (TIF-IA) [37]. Вместе с тем, предполагается, что при ХБП происходит ингибирование mTORC1 и образование белка снижается, что ассоциируется с потерей мышечной массы.

Важная роль в этом процессе отводится инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1). Он имеет большое значение для нормального развитии как почек, так и организма в целом [38]. В норме связывание IGF-1 со своим рецептором активирует PI3K-Akt-сигнальный путь, приводя к фосфорилированию mTORC1, CSK3β и FoxO в миоцитах (рис. 2). В результате межмолекулярного взаимодействия увеличивается синтез белка и наблюдается прирост мышечной массы [39].

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 [20].

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 СКФ [40, 41]. В результате затрудняется доставка IGF-1 к тканям-мишеням, снижается его биодоступность с последующим уменьшением чувствительности тканей к нему [42]. Это, в свою очередь, угнетает активность mTORC1 и торможение транскрипционных факторов CSK3β и FoxO с последующим превалированием катаболизма над анаболизмом и прогрессированием саркопении у пациентов с ХБП [43, 44].

По сравнению с mTORC1, значение которого более изучено, информации о комплексе mTORC2 недостаточно. Установлено, что он играет важную роль в таких биологических процессах, как выживаемость клетки, организация ее цитоскелета, поддержание в ней обмена веществ (рис. 3).

Известно, что потеря мышечной массы у пациентов с ХБП происходит в результате усиленной деградации белка, инсулинорезистентности, избыточной продукции глюкокортикоидов и расстройств Akt-сигнального пути [47, 48]. При этом, стоит упомянуть о еще одном маркере катаболического каскада, который играет важную роль в развитии саркопении и реализует свое действие через mTOR. Миостатин, также известный как фактор роста и дифференцировки-8 (GDF-8), представляет суперсемейство ФНО-β, вырабатывается в скелетной мускулатуре и является отрицательным регулятором мышечной массы. Одной из причин повышенной экспрессии этого белка у пациентов на ГД является воспалительный стресс. Миостатин ингибирует дифференцировку миоцитов, усиливает деградацию белка, в связи с чем способствует уменьшению мышечной массы [49, 50].

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 [50, 51]. В другом исследовании доказано, что индуцированный ФНО-α миостатин активировал гены аутофагии и убиквитин-протеасомную систему в мышцах крыс с ХБП, вызывая потерю мышечной массы [52, 53]. M. Sharma et al. приводятся данные о том, что уровень миостатина повышен у пациентов с ХБП, и его содержание в плазме крови увеличено уже на ранних стадиях болезни [54].

Известно, что миостатин оказывает свое тормозное влияние на mTORC1 через SMAD2/3-Akt-сигнальный путь, уменьшая его активность путем блокады транскрипции генов, ответственных за миогенез (миогенин, мио-D) и, тем самым, снижая синтез белка [49, 54, 55]. Механизм уменьшения мышечной массы в ответ на повышение активности миостатина также включает ингибирование функций сателлитных клеток и пролиферации [56]. При связывании миостатина с рецепторами на поверхности мышечных клеток активируется SMAD2/SMAD3-сигнальный путь и происходит фосфорилирование Akt [57]. Это запускает процесс деградации белка за счет того, что низкий уровень фосфорилирования Akt уменьшает фосфорилирование транскрипционных факторов FoxO [58, 59]. Этот аспект крайне важен в понимании патогенеза саркопении при ХБП, ввиду того, что затем дефосфорилированные FoxO факторы направляются в ядро клетки и там повышают экспрессию E3 Ub-лигаз, в частности, MuRF1 и атрогин-1 [60]. 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.

Таким образом, миостатин может регулировать синтез белка как по mTOR-зависимому механизму, так и по mTOR-независимому механизму. Его деятельность реализуется преимущественно через Akt/mTORC1/p70S6K1/S6-сигнальный путь и, в то же время, через еще неизвестные регуляторы трансляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП является социально-значимым заболеванием и требует дальнейшей актуализации эпидемиологических данных, расширения знаний в области этиологии и патогенеза, оптимизации подходов к ведению пациентов на гемодиализе, разработки скрининговых программ ранней диагностики саркопении и мер по ее коррекции.

Поддержание мышечной массы у пациентов обсуждаемой группы имеет прогностическое значение и достигается балансом между анаболическими и катаболическими процессами. Серин-треониновая киназа mTOR в этом аспекте представляется ключевым звеном патогенеза. Дальнейшее изучение ее роли позволит расширить существующие знания о патогенезе саркопении у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, будет способствовать появлению новых лекарственных препаратов для патогенетического воздействия на систему обмена белка в клетке и его регуляцию фармакологическими методами. Белок mTOR можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении. Это, в свою очередь, позволит снизить не только потерю мышечной массы у пациентов с ХБП, но и сердечно-сосудистую смертность в этой группе больных, влиять на прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2013; 3: 1–150

2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardio-Renal Continuum: Pathogenetic Basics of Preventive Nephrology. *Nephrology* 2005; 9(3): 7-15 (In Russ.)]

3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA. The concept of risk factors in nephrology: Prevention and treatment of chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2008; 12 (1): 7-13 (In Russ.)]

4. Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов В А, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология* 2015; 19(2): 22-26 [Smirnov AV, Rumyantsev ASh, Dobronravov VA, Kayukov IG. XXI century – is the time of integrative nephrology Nephrology (Saint-Petersburg). 2015; 19 (2): 22-26 (In Russ.)]

5. 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

6. 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

7. 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(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034

8. Robinder JS Dhillon, Sarfaraz Hasni. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(1): 17–26 doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002

9. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(8):585-592. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.006

10. Kim KS, Park KS, Kim MJ et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(Suppl 1):115-121. doi: 10.1111/ggi.12189

11. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Реабилитация больных на гемодиализе: руководство для врачей. СИМК, М., 2018: 208 [Smirnov AV, Rumyantsev ASh. Rehabilitation of patients on hemodialysis: a guide for physicians. Special Publishing House of Medical Books, Moscow, 2018: 208 (In Russ.)]

12. 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

13. Avan Aihie Sayer, Sian M. Robinson, Harnish P. Patel et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013; 42(2):145–150. doi: 10.1093/ageing/afs191

14. 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

15. 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

16. 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

17. Яковенко АА, Румянцев АШ, Есаян АМ. Новые подходы к коррекции недостаточности питания больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2016; (3-4):42-45 [Yakovenko AA, Rumyantsev ASh, Yesayan AM. New approaches to correcting malnutrition in patients receiving chronic hemodialysis. Clinical nephrology 2016; (3-4): 42-45 (In Russ.)]

18. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017;21(4):9-29. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY, Rumyantsev AS. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. Nephrology (Saint-Petersburg). 2017;21(4):9-29 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29]

19. Вишневский КА, Румянцев АШ, Смирнов АВ, Коростелева НЮ. Возможности применения накожной билатеральной электромиостимуляции: от космической медицины к реабилитации инвалидов. *Нефрология* 2015; 19 (1): 41-53 [Vishnevskii KA, Rumyantsev AS, Smirnov AV, Korosteleva NY. Applicabilities of bilateral epicutaneous electromyostimulation: from space medicine to rehabilitation of disabled persons. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015;19(1):41-53 (In Russ.)]

20. 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

21. Izumiya Y, Hopkins T, Morris C et al. Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab* 2008; 7:159–172. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.003

22. McCarthy JJ and 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

23. Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends Mol Med* 2003; 9:344–350. doi: 10.1016/S1471-4914(03)00138-2

24. Hornberger TA. Mechanotransduction and the regulation of mTORC1 signaling in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43:1267–1276. doi: 10.1016/j.biocel.2011.05.007

25. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:1974–1984. doi: 10.1016/j.biocel.2005.04.018

26. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274–293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017

27. Castets P, Lin S, Rion N et al. Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy. *Cell Metab* 2013; 17(5):731-744. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.015

28. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13(2):132-141. doi: 10.1038/ncb2152

29. Kawamata T, Kamada Y, Kabeya Y et al. Organization of the preautophagosomal structure responsible for autophagosome formation. *Mol Biol Cell* 2008; 19(5):2039-2050. doi: 10.1091/mbc.E07-10-1048

30. Alvers AL, Wood MS, Hu D et al. Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin. *Autophagy* 2009; 5(6):847-849

31. Settembre C, Zoncu R, Medina DL et al. A lysosome-to-nucleus signalling mechanism senses and regulates the lysosome via mTOR and TFEB. *EMBO J* 2012; 31(5):1095-1108. doi: 10.1038/emboj.2012.32

32. Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10:307–318. doi: 10.1038/nrm2672

33. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 20):3589-3594. doi: 10.1242/jcs.051011

34. Yoon MS. The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Insulin Signaling. *Nutrients* 2017; 9(11). pii: E1176. doi: 10.3390/nu9111176

35. Yoon MS. mTOR as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Front Physiol* 2017; 8:788. doi: 10.3389/fphys.2017.00788

36. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:623–627. doi: 10.1097/BOR.0b013e328358d59b

37. Leger B, Derave W, De Bock K et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenat Res* 2008; 11:163B–175B. doi: 10.1089/rej.2007.0588

38. Mayer C, Zhao J, Yuan X. et al. mTOR-dependent activation of the transcription factor TIFIA links rRNA synthesis to nutrient availability. *Genes Dev* 2004; 18(4):423-434. doi: 10.1101/gad.285504

39. Hanaoka BY, Peterson CA, Horbinski C et al. Implications of glucocorticoid therapy in idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(8):448-457. doi: 10.1038/nrrheum.2012.85.

40. Tonshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls 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

41. Ulinski 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

42. 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

43. Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(2):327-336. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.024.

44. Feldt-Rasmussen B, El Nahas M. Potential role of growth factors with particular focus on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the management of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009; 29(1):50-58. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.10.007

45. Gu LJ, Zhang YY, Wang L et al. Changes of insulin-like growth factor 1 axis in chronic kidney disease and its role in skeletal muscle atrophy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98(10):749-754. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.10.007

46. Oh WJ, Jacinto E. mTOR complex 2 signaling and functions. *Cell Cycle.* 2011; 10(14):2305-2316. doi: 10.4161/cc.10.14.16586

47. Yano S, Nagai A, Isomura M. et al. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function:Shimane CoHRE Study. *PLoS One* 2015; 10(10):e0141035. doi: 10.1371/journal.pone.0141035

48. Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10):2121-2129. doi: 10.1016/j.biocel.2013.04.023

49. 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

50. 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

51. Zhang L, Pan, J, Dong Y et al. Stat3 activation links a C/EBPδ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013; 18(3):368-379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012

52. 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

53. Mao S, Zhang J. Role of autophagy in chronic kidney diseases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(12):22022-22029

54. 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

55. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R. et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life* 2015; 67(8):589-600. doi: 10.1002/iub.1392

56. 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

57. 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

58. 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/ajpcell.00104.2009

59. 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

60. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017; 2(22). pii: 95185. doi: 10.1172/jci.insight.95185

Сведения об авторе:
Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru.
Associate prof. Mitkhat Z.Gasanov, MD, PhD.
Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №1. Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.06.2018
Принята в печать: 27.08.2018
Article received: 01.06.2018
Accepted for publication: 27.08.2018