

© Н.Б. Бондаренко, М.М. Батюшин, М.З. Гасанов, И.В. Сарвилина, О.В. Голубева, 2019

УДК 616.61-036.12-06 : 616-003.811

Для цитирования: Бондаренко Н.Б., Батюшин М.М., Гасанов М.З., Сарвилина И.В., Голубева О.В. Убиквитин-независимая внутриклеточная деградация белка у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. Нефрология 2019; 23 (1): 73–78. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-73-78  
For citation: Bondarenko N.B., Batushin M.M., Gasanov M.Z., Sarvilina I.V., Golubeva O.V. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in patients with chronic kidney disease stage 5D. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 73–78 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-73-78

*Н.Б. Бондаренко<sup>\*1</sup>, М.М. Батюшин<sup>1</sup>, М.З. Гасанов<sup>2</sup>, И.В. Сарвилина<sup>3</sup>,  
О.В. Голубева<sup>4</sup>*

## УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета; <sup>2</sup>кафедра внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета; <sup>3</sup>Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону; <sup>4</sup>«Гемодиализный центр Ростов», г. Ростов-на-Дону, Россия

*N.B. Bondarenko<sup>\*1</sup>, M.M. Batushin<sup>1</sup>, M.Z. Gasanov<sup>2</sup>, I.V. Sarvilina<sup>3</sup>,  
O.V. Golubeva<sup>4</sup>*

## PROTEIN DEGRADATION BY THE UBIQUITIN-PROTEASOME PATHWAY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine №2, Rostov State Medical University; <sup>2</sup> Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University; <sup>3</sup>Medical center «Novomedicine», Rostov-on-Don; <sup>4</sup>«Hemodialysis Centre Rostov», Rostov-on-Don, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценка влияния убиквитин-независимой деградации белка на развитие нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовано 80 пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. В исследуемую группу вошли: 47 мужчин и 33 женщины, средний возраст которых составил 51,7±11,6 года, длительность диализа – 33,5 (0,5; 236) мес. Всем пациентам было проведено антропометрическое исследование, биоимпедансометрия, определение мышечной силы, биохимический анализ крови и открытый ИФА на наличие 20S-протеасомы (20S-PSM) в крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** При построении моделей регрессионного анализа значимое влияние на мышечную силу оказывали возраст, длительность диализа, уровень сывороточного альбумина, 20S-протеасомы. Статистически значимой корреляционной связи между уровнем 20S-PSM и сывороточного альбумина и общего белка как самостоятельного результата протеасомной деградации белка получено не было ( $p=0,78$ ;  $p=0,80$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь уровня 20S-протеасомы с особенностями проведения диализного лечения, уровнем хронического воспаления. Изменение компонентного состава тела в виде компенсаторного увеличения абсолютного содержания жировой ткани на фоне саркопении по результатам биоимпедансометрии выявлено не было, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, убиквитин-протеасомная система, саркопения, 20S-протеасома, С-реактивный белок

### ABSTRACT

**THE AIM:** to assess the effect of ubiquitin-independent protein degradation on the development of protein metabolism disorders in patients with CKD who are treated with hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS:** 80 patients with CKD treated with hemodialysis were examined. The study group included: 47 men and 33 women, whose average age was  $51.7 \pm 11.6$  years, the duration of dialysis were 33.5 (0.5; 236) months. An anthropometric study, bioimpedancemetry, determination of muscle strength, biochemical blood analysis and an open ELISA for the presence of a 20S proteasome (20S-PSM) in the blood were carried out to all patients. **RESULTS:** When building regression analysis models, age, duration of dialysis, serum albumin, 20S proteasomes had a significant effect on muscle strength. There was no statistically significant correlation between the level of 20S-PSM and serum albumin and total protein as an independent result of proteasome protein degradation ( $p = 0.78$ ;  $p = 0.80$ ). **CONCLUSION:** The study demonstrated the relationship of the level of 20S proteasome with the features of dialysis treatment, the level of chronic inflammation. The change in body composition in the form of a compensatory increase in the absolute content of adipose tissue on the background of sarcopenia was not revealed according to the results of bio-impedance, which requires further study.

**Keywords:** chronic kidney disease, ubiquitin-proteasome system, sarcopenia, 20S proteasome, C-reactive protein.

\*Бондаренко Н.Б. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7950-851-15-62; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП), в том числе ее терминальная стадия, рассматривается как важная медико-социальная проблема, что обусловлено ее распространенностью, высоким сердечно-сосудистым риском, влиянием на продолжительность и качество жизни, которое зависит в том числе от необходимости в проведении постоянной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Наиболее распространенным способом ЗПТ является гемодиализ (ГД), применение которого у пациентов с ХБП 5 стадии ассоциировано с развитием различных осложнений, в частности, дисбаланса компонентного состава тела в результате нарушений белкового обмена [1]. Эти изменения на ранних стадиях болезни могут протекать незаметно и в дальнейшем приводить к развитию опасного клинического состояния – саркопении, как результата дисбаланса катаболических и анаболических процессов. Ее развитие связано с высокой сердечно-сосудистой смертностью в обсуждаемой группе пациентов [2]. Факторами риска саркопении являются пожилой возраст, наличие сахарного диабета, повышенный уровень креатинина и сывороточного фосфата крови, длительность диализного лечения [3, 4].

В процессе катаболизма мышечных белков принимают участие следующие внутриклеточные системы: лизосомная (аутофагическая), каспазная, кальпайновая и убиквитин-протеасомная. Последней у пациентов с ХБП принадлежит особая роль, как ведущей в развитии дефицита мышечной ткани. В качестве активирующих ее факторов зачастую выступают провоспалительные медиаторы (С-реактивный белок, IL-6 и др.), оксидативный стресс, дефицит витамина D и др. [5].

Известно, что деградации белка в протеасоме предшествует ее убиквитинирование – АТФ-зависимое присоединение остатков низкомолекулярного белка убиквитина с участием трех типов ферментов: убиквитин-активирующего, убиквитин-конъюгирующего и убиквитин-лигазы. Меченые таким образом белки цитоплазмы и нуклеоплазмы подвергаются расщеплению в 26S протеасомах. Однако в последние годы становится всё более очевидным, что таким образом клетка избавляется лишь от части нежелательных белков. Многие белки могут расщепляться 20S-протеасомой АТФ-независимым способом и без предварительного убиквитинирования [6, 7]. Вместе с тем, лишь около 30 % протеасом в клетках млекопитающих представлены 26S-протеасомами, тогда как большая их часть

приходится на 20S-комплексы [6, 7]. В рамках работы убиквитин-протеасомной модели особое внимание уделялось активности убиквитин-лигаз [8, 9], работа которых опосредована через 26S-протеасомы. Имеются данные об определении активности убиквитин-независимой деградации, опосредованной через 20S-протеасому, с моделированием на мышцах [9], однако, ее роль у пациентов с ХБП до конца не ясна. Таким образом, истинное значение 20S-комплексов в процессах убиквитин-независимой деградации белков (к примеру, в условиях окислительного стресса, хронического воспаления) остается недостаточно изученным и представляет научный интерес.

Целью исследования явилась оценка влияния убиквитин-независимой деградации белка на развитие нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на лечении программным гемодиализом в ООО «ГЦ Ростов». Исследуемая группа была представлена 47 мужчинами и 33 женщинами, средний возраст которых составил  $51,7 \pm 11,6$  года, длительность диализа –  $33,5 (0,5; 236)$  мес.

В исследование не включались пациенты моложе 18 и старше 80 лет, страдающие ХБП 1–4 стадии и 5 стадии, не получающие заместительной почечной терапии, имеющие патологию мышечной ткани, алкоголизм или наркоманию в анамнезе или подтвержденные психические нарушения. Гемодиализ проводился 12 ч в неделю. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, оценку объективного статуса, в том числе измерение мышечной силы на бесфистульной руке с использованием кистевого динамометра ДМЭР-120-0,5 (Россия) трехкратно (для расчетов использовался лучший результат), биоимпедансометрию аппаратом «Диамант АИСТ-мини» (Россия). Определение уровня 20S-протеасомы проводилось методом количественного иммуноферментного анализа однократно всем пациентам исследуемой группы с использованием набора «20S-Proteasome» (20S-PSM) «ELISA Kit» (США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10,0» («StatSoft», США). Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Манна–Уитни. Оценка силы взаимодействия между количественными признаками при нормальном распределении осу-

ществлялась с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Для анализа связей между различными показателями использовался критерий  $\chi^2$ -квадрат для категориальных признаков. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены по гендерному признаку на 2 группы, в каждой из которых были выделены 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия снижения мышечной силы.

В подгруппе женщин была определена достоверная связь между сниженной мышечной силой, длительностью диализа и уровнем альбумина ( $\chi^2=8,38$ ;  $p=0,015$ , рис. 1). У мужчин возраст коррелировал с уровнем 20S-протеасомы ( $\chi^2=7,4$ ,  $p=0,024$ , рис. 2). Других статистически достоверных связей в подгруппах, а также в общей исследуемой группе обнаружено не было. Тем не менее, для общей группы подтверждается влияние нарушения белкового обмена на функциональное состояние скелетной мускулатуры. Так, было установлено, что с увеличением уровня 20S-протеасомы и снижением уровня сывороточ-

ного альбумина значительно возрастает дисфункция мышечной ткани (рис. 3).

Достоверных различий в средних значениях уровней 20S-протеасомы у пациентов в группах с нормальной и сниженной мышечной силой, а также в соответствующих группах по гендерному признаку не установлено ( $p=0,88$ ;  $p=0,83$  в подгруппе мужчин;  $p=0,77$  в подгруппе женщин).

Статистически значимой корреляционной связи между уровнем 20S-протеасомы и сывороточного альбумина, общего белка получено не было ( $p=0,78$ ;  $p=0,80$ ). Однако в моделях множественной регрессии была определена дополнительная зависимость 20S-протеасомы от уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о вкладе воспаления не только в активацию катаболизма, но и в торможение анаболических процессов (табл. 2, 3).

Несмотря на имеющиеся литературные данные в пользу увеличения объема жировой ткани при потере мышечной массы, у пациентов со сниженной мышечной силой по сравнению с группой с сохранными показателями, по данным биоимпедансометрии, имелись статистически недостоверные отклонения по процентному содержанию жировой массы ( $25,9 \pm 7,57$ ;  $22,26 \pm 10,56$ ,  $p=0,22$ ).

Таблица 1 / Table 1

### Характеристика группы Characteristic of the group

Показатель	Мужчины, n=47		Женщины, n=33	
	Сохранный мышечная сила, n=41	Снижение мышечной силы, n=6	Сохранный мышечная сила, n=24	Снижение мышечной силы, n=9
САД, мм рт. ст.	142±15,13	137,83±20,094	144,8±13,8	139,22±16,56
ДАД, мм рт. ст.	79,41±10,28	74,17±22,534	73,3±9	71,1±15,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,32±4,41	26,40±4,479	28,4±4,61*	27,37±4,24*
Сухая масса, кг	78,62±15,89	79,88±19,905	72,7±13,1	65,57±9,78
Жировая масса, %	18,07±9,81	21,17±8,010	29,4±7,64	29,1±5,64
Лабораторные показатели				
Гемоглобин, г/л	110,44±12,27*	121,17±10,61*	106,8±12,8	112,33±9,15
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,72±2,06	6,05±2,17	6,4±1,98	5,96±1,87
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,61±0,50	1,52±0,48	1,47±0,46	1,58±0,64
Альбумин, г/л	43,59±2,90	41±3,16	43,8±1,88	42,22±2,33
Общий белок, г/л	69,51±5,17	68±6,48	67,38±3,6	66,89±3,76
СРБ, мг/л	9,83±8,10	16,68±6,43	4,48±5,37	6,17±3,83
В2-микрोगлобулин, мг/л	26,84±5,84	26,8±6,14	24,97±5,38	26,33±4,62
20S-PSM, нг/мл	54,18±15,12	48,5±9,47	59,64±5,37	58,52±12,3
Сопутствующая патология				
Сахарный диабет	3/41	–	3/24	1/9
Артериальная гипертензия	36/41	5/6	23/24	8/9
ХСН	10/41	1/6	5/24	3/9
НПС	6/41	1/6	–	1/9
ПИКС	7/41	1/6	2/24	–
ОНМК	1/41	–	4/24	–

\*  $p < 0,05$ .



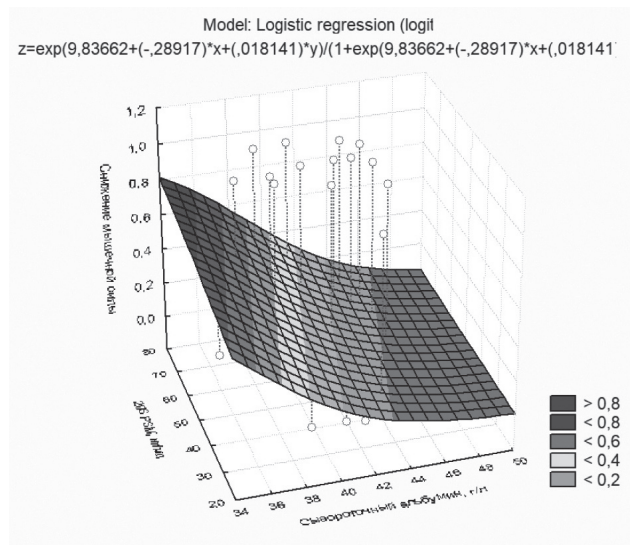


Рис. 1. Вероятность снижения у женщин мышечной силы в зависимости от уровня сывороточного альбумина, длительности диализа ( $\chi^2=8,38, p=0,015$ ).  
 Figure 1. Probability of reducing muscle strength depending on the serum albumin level and durance of dialysis treatment among women ( $\chi^2=8,38, p=0,015$ ).

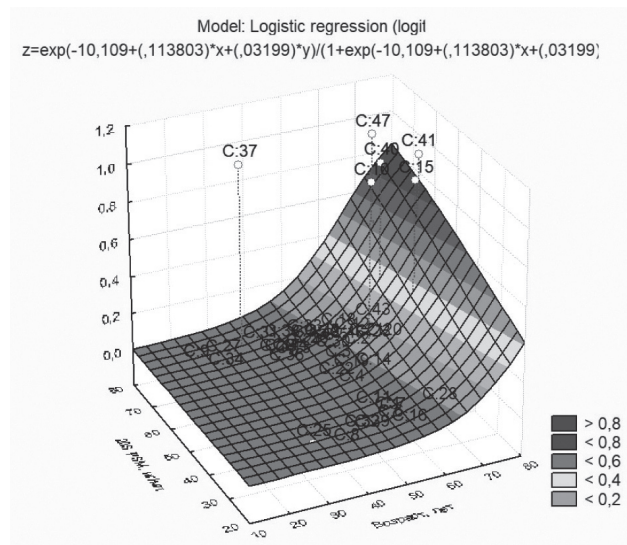


Рис. 2. Вероятность снижения у мужчин мышечной силы в зависимости от возраста, 20S-PSM ( $\chi^2=7,4, p=0,024$ ).  
 Figure 2. Probability of reducing muscle strength depending on age, 20S-PSM level among men ( $\chi^2=7,4, p=0,024$ ).

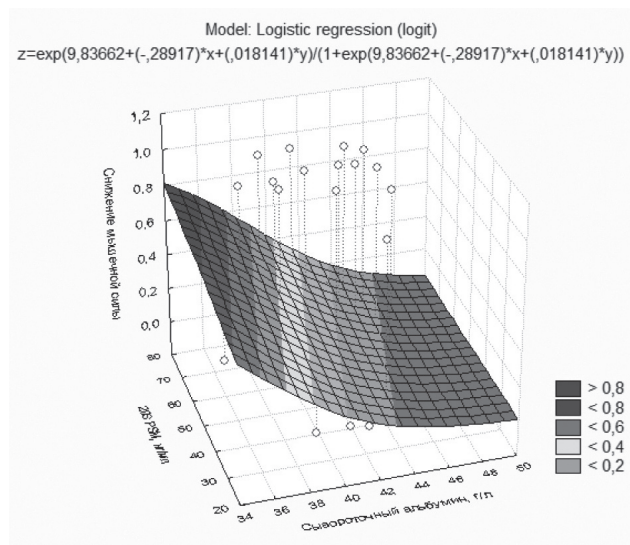


Рис. 3. Вероятность снижения мышечной силы в зависимости от уровня сывороточного альбумина, 20S-PSM ( $\chi^2=7,12, p=0,028$ ).  
 Figure 3. Probability of reducing muscle strength depending on serum albumin, 20S-PSM ( $\chi^2=7,12, p=0,028$ ).

Вероятнее всего, подобные результаты связаны с недостаточной чувствительностью метода биомпедансометрии по сравнению с другими визуализирующими методами (компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

У пациентов с ХБП, находящихся на лечение гемодиализом, наблюдается комплексное влия-

ние убиквитин-протеасомной системы, развивающейся белково-энергетической недостаточности, сниженного уровня сывороточного альбумина и др. на обменные процессы в скелетной мускулатуре. Обнаруженная связь между возрастом больных, длительностью диализа и уровнем 20S-протеасомы, а также сниженной мышечной силы может служить косвенным подтверждением участия 20S-протеасомы в потере мышечной массы и силы у пациентов, получающих ЗПТ, и развитии у них саркопении.

Отсутствие достоверных корреляционных связей мышечной силы, общего белка, сывороточного альбумина с уровнем 20S-протеасомы, возможно, объясняется недостаточной его концентрацией в сыворотке крови по сравнению с клеточным уровнем, что требует дальнейшего изучения. Выявленный вклад С-реактивного белка при построении моделей множественной регрессии делает его актуальным среди других маркеров воспалительного процесса, в связи с чем представляется информативным его оценка у пациентов исследуемой группы. Также была подтверждена связь высокочувствительного теста (high-sensitivity CRP) с объемом мышечной массы и общим содержанием белка в организме [9].

Наряду с недостаточной чувствительностью биомпедансометрии в оценке компонентного состава тела по сравнению с визуализирующими методиками, следует учитывать мультифакториальную природу увеличения жировой ткани, в частности, вклад нутритивного статуса, параметров

Таблица 2 / Table 2

**Модель зависимости сывороточного альбумина от 20S-PSM, СРБ**  
**Model of dependence level of serum albumin from 20S-PSM, CRP**

Показатель	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(77)	p-level
			44,28930	1,254775	35,29660	0,000000
СРБ, мг/л	-0,301468	0,109779	-0,06925	0,025216	-2,74613	0,007504
20S-PSM, нг/мл	-0,035502	0,109779	-0,00705	0,021802	-0,32340	0,747271

Таблица 3 / Table 3

**Модель зависимости уровня общего белка от 20S-PSM, СРБ**  
**Model of dependence level of total protein from 20S-PSM, CRP**

Показатель	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(77)	p-level
			69,73864	2,341690	29,78133	0,000000
СРБ, мг/л	0,069607	0,114920	0,02850	0,047058	0,60570	0,546496
20S-PSM, нг/мл	-0,075340	0,114920	-0,02667	0,040687	-0,65559	0,514043

диализа, сопутствующего коморбидного фона, а также возможности развития миостеатоза. Эти процессы приводят к усилению окислительного стресса, прогрессированию инсулинрезистентности и снижению силы сокращения [10].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь уровня 20S-протеасомы с особенностями проведения диализного лечения, уровнем хронического воспаления. Несмотря на отсутствие самостоятельной корреляционной связи данного показателя с мышечной силой, уровнем сывороточного белка, с использованием моделей множественной регрессии оценен вклад убиквитин-независимой деградации на функциональное состояние мышечной ткани, уровни общего белка, сывороточного альбумина. Изменение компонентного состава тела в виде компенсаторного увеличения абсолютного содержания жировой ткани на фоне саркопении по результатам биоимпедансометрии выявлено не было, что требует дальнейшего изучения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томила НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2015. Приложение к Т. 17; 3: 5–111 [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Rederation, 1998–2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2015. App. to T. 17; 3: 5–111]
2. Androga L, Sharma D, Amodu A et al. Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2017 Mar; 2(2): 201–211. Doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.008
3. Ren H, Gong D, Jia F et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal Failure* 2016; 38 (3): 364–371. Doi:

10.3109/0886022X.2015.1132173

4. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. 2013 Mar; 42(2): 145–150. Doi: 10.1093/ageing/afs191

5. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (2): 295–302

6. Бунеева ОА, Медведев АЕ. Убиквитин-независимая деградация белков в протеасомах. *Биомедицинская химия* 2018; 64(2): 134–148 [Buneeva OA, Medvedev AE. Ubiquitin-nezavisimaya degradaciya belkov v proteasomah. *Biomedicinskaya himiya* 2018; 64(2): 134–148]

7. Raynes R, Pomatto LC, Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the proteasome: Distinguishing between the 20S, 26S, and immunoproteasome proteolytic pathways. *Mol Aspects Med* 2016 Aug;50: 41–55. Doi: 10.1016/j.mam.2016.05.001

8. Rom O, Reznik AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic Biol Med* 2016 Sep; 98: 218–230. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031

9. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017 Nov 16; 2(22); pii: 95185. Doi: 10.1172/jci.insight.95185

10. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Milkovic I et al. The need for standardized assessment of muscle quality in Skeletal Muscle Function Deficit and other aging-related muscle dysfunction: a symposium report. *Front Physiol* 2017; 8: 87. Doi: 10.3389/fphys.2017.000.87

#### Сведения об авторах:

Бондаренко Николай Борисович  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Тел.: +7950-851-15-62; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Nikolay B. Bondarenko, MD  
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2, postgraduate student. Phone: +79508511562; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7918-501-88-01; E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Prof. Michail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci  
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov  
State Medical University, Internal Medicine Department #2.  
Phone: +79185018801; E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
Ростовский государственный медицинский университет, ка-  
федра внутренних болезней № 1. Тел.: +7988-947-37-50;  
E-mail: mitkhat@mail.ru  
Associate professor Mithat Z. Gasanov MD, PhD  
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov  
State Medical University, Internal Medicine Department #1, asso-  
ciate professor. Phone: +79889473750; E-mail: mitkhat@mail.ru

Сарвилина Ирина Владиславовна  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д.  
74. Бизнес-центр «Купеческий двор», офис 1030, Медицин-  
ский центр «Новомедицина», главный врач. Тел.: +7903-436-  
48-66; E-mail: isarvilina@mail.ru  
Irina V. Sarvilina  
344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Socialisticheskaya, 74,

Business center “Kupechesky Dvor” office 1030, Medical center  
«Novomedicine», Chief Physician. Phone: +7903-436-48-66; E-  
mail: isarvilina@mail.ru

Голубева Оксана Владимировна  
344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии,  
д. 33. ООО «Гемодиализный центр Ростов», главный врач.  
Тел.: +7918-854-09-60; E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com  
Oksana V. Golubeva, MD  
344029, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 33,  
LLC «Hemodialysis Centre Rostov», Chief Physician. Phone:  
+7903-436-48-66, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-  
тересов.*

Поступила в редакцию: 20.06.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 20.06.2018

Accepted for publication: 17.01.2019