

© Г.А. Прометная, М.М. Батюшин, Н.Б. Бондаренко, 2019
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 613.4 + 611.018.1 + 576.5

Для цитирования: Прометная Г.А., Батюшин М.М.*, Бондаренко Н.Б. Взаимосвязь показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе: результаты когортного исследования. Нефрология 2019; 23 (3): 29–35. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-29-35

For citation: Prometnaya G.A., Batyushin M.M.*, Bondarenko N.B. Association of indexes of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation with body composition in chronic kidney disease patients, treated by program dialysis: results of longitudinal prospective study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 29–35 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-29-35

Г.А. Прометная¹, М.М. Батюшин², Н.Б. Бондаренко²

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОФАГИИ, АПОПТОЗА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА С КОМПОЗИЦИОННЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ Консультативная поликлиника, Областная детская клиническая больница, г. Ростов-на-Дону; ² кафедра внутренних болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

G.A. Prometnaya¹, M.M. Batyushin², N.B. Bondarenko²

ASSOCIATION OF INDEXES OF AUTOPHAGY, APOPTOSIS AND INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION WITH BODY COMPOSITION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS, TREATED BY PROGRAM DIALYSIS: RESULTS OF LONGITUDINAL PROSPECTIVE STUDY

¹ Advisory Clinic, Rostov Regional Pediatric Hospital, Rostov-on-Don, ² The 2nd Internal Medicine Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить взаимосвязь активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с хронической болезнью почек С5д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено когортное проспективное исследование 106 взрослых пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом. Изучены данные клинико-anamnestического (жалобы, анамнез), физического (объективный осмотр) и лабораторного (Beclin-1, 20S-протеасомы, Bcl-2) обследования. Последнее выполнено на анализаторе «RADIM» (США) с использованием наборов «ELISA» («Cloud-Clone Corp.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 80 пациентов была определена активность аутофагии (Beclin-1), внутриклеточной деградации белка (20S-протеасома) и апоптоза (Bcl-2), которая классифицирована на кластеры: «высокая активность» Beclin-1 составила $2,4 \pm 0,4$ нг/мл, «низкая активность» – $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; аналогичных кластеров 20S-протеасомы – $62,0 \pm 7,1$ и $31,9 \pm 6,7$ нг/мл; Bcl-2 – $4,2 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Низкой активности Beclin-1 и высокой 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал низкий показатель безжировой массы. Низкой активности Beclin-1 соответствовал низкий показатель общей воды. Низкой активности 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал высокий показатель общей воды. Низкой активности Beclin-1 соответствовал низкий общий объем жидкости. Низкой активности 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал высокий общий объем жидкости. Увеличение объема жидкости происходило как за счет внутриклеточной, так и за счет внеклеточной воды. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Больные с ХБП С5д стадии характеризуются снижением активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, обусловленной внутриклеточной энергетической недостаточностью. Влияние аутофагии, апоптоза и деградации белка на показатели безжировой массы, общей воды и общего объема жидкости сопровождается одномоментной активацией одного процесса и торможением другого.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек 5 стадии, аутофагия, апоптоз, внутриклеточная деградация белка

ABSTRACT

THE AIM: to study the relationship of autophagy activity, apoptosis and intracellular protein degradation with body composition in patients with chronic kidney disease 5d. **PATIENTS AND METHODS.** A cohort prospective study was performed on 106 adult patients with chronic kidney disease 5d receiving programmed hemodialysis treatment. The data of clinical and anamnesic

*Батюшин М.М. 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8 (863) 201-44-23, E-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

(complaints, anamnesis), physical (objective examination) and laboratory (Beclin-1, 20S proteasome, Bcl-2) examinations were studied. The latter is performed on the "RADIM analyzer" (USA) using the ELISA kits ("Cloud-Clone Corp.", USA). *RESULTS.* In 80 patients, the activity of autophagy (Beclin-1), intracellular protein degradation (20S-proteasome) and apoptosis (Bcl-2), which was classified into clusters, was determined: "high activity" Beclin-1 was 2.4 ± 0.4 ng / ml, "low activity" – 1.4 ± 0.2 ng / ml; similar clusters of 20S-proteasomes – 62.0 ± 7.1 ng / ml and 31.9 ± 6.7 ng / ml; Bcl-2 – 4.2 ± 0.6 ng / ml and 1.8 ± 0.5 ng / ml, respectively ($p < 0.05$). The low activity of Beclin-1 and the high 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a low lean mass. The low activity of Beclin-1 corresponded to a low indicator of total water. The low activity of the 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a high total water content. The low activity of Beclin-1 corresponded to a low total fluid volume. The low activity of the 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a high total fluid volume. The increase in fluid volume was due to both intracellular and extracellular water. *CONCLUSION.* Patients with CKD 5d stages are characterized by a decrease in the activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation due to intracellular energy deficiency. The influence of autophagy, apoptosis and protein degradation on the indicators of lean mass, total water and total fluid volume is accompanied by the simultaneous activation of one process and inhibition of another.

Keywords: chronic kidney disease 5 stage, autophagy, apoptosis, intracellular protein degradation

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди взрослого населения Российской Федерации сопоставима с распространенностью артериальной гипертензии и составляет около 10 %. Высокая социальная значимость указанной нефрологической патологии обусловлена все большей вовлеченностью лиц молодого, а соответственно, трудоспособного возраста [1]. Высокой остаётся и смертность от ХБП в мире, достигающая 1 200 000 человек ежегодно [2].

Молекулярные механизмы повреждения играют существенную роль в развитии нефрологической патологии. Установлен значимый вклад в развитие патологического процесса аутофагии и апоптоза [3]. Развитие нефрологической патологии сопровождается пролиферацией клеток, накоплением внеклеточного матрикса и развитием нефросклероза. Нарушение почечной функции определяется как степенью нефросклероза, так и гибелью канальцевого эпителия. Последнее происходит преимущественно путем апоптоза [4]. Заболевания, приводящие к ХБП, – гломерулосклероз, кортикальный некроз, обструктивные нефропатии, рефлюкс-нефропатии, гидронефроз, поликистоз, интерстициальный нефрит также сопровождаются активацией апоптоза [5].

Маркером активности внутриклеточной деградации белка является уровень 20S-протеасомы. Изучена ее роль у пациентов с дисфункцией почек и синдромом белково-энергетической недостаточности [6]. При этом взаимосвязь активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка у пациентов с ХБП С5д стадии и композиционного состава тела остается невыясненной. Также невыясненной остается взаимосвязь активности указанных показателей и эффективности диализа.

Цель: изучить взаимосвязь активности аутофа-

гии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с ХБП С5д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено когортное проспективное исследование, в которое включили 106 пациентов с ХБП С5д стадии. Процедуры гемодиализа (ГД) осуществляли три раза в неделю по 4 ч на аппаратах «5008 CorDiax» («Fresenius Care», Германия) с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран «FX 50», «FX 60», «FX 80» или «FX 100» с площадью поверхности от 1,5 до 2,3 м². Средний возраст пациентов составил $50,9 \pm 12,3$ года. Средняя продолжительность диализного лечения – 32,8 (17,5–48,5) мес. Доля пациентов мужского пола составила 58,5 % (62 из 106).

Критерии включения: пациенты с ХБП С5д. Критерии невключения: хронический перитонеальный диализ; возраст менее 18 и старше 80 лет; патология мышечной ткани; наркомания и алкоголизм; психические заболевания, подтвержденные документально; отказ от участия в исследовании.

Базами для исследования явились: кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; диализный центр «ООО Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (г. Ростов-на-Дону, Россия), лаборатория медицинского центра ООО «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону, Россия). Базами для исследования явились: кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; диализный центр «ООО Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (г. Ростов-на-Дону, Россия), лаборатория медицинского центра ООО «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону, Россия). Продолжительность исследования: 01.08.2016 – 01.12.2017.

Проводились детальный сбор клинико-анамнестических данных, физикальное и лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, проведение объективного осмотра, лабораторное обследование – анализ активности внутриклеточной деградации белка (активность 20S-протеасомы), аутофагии (активность Beclin-1) и апоптоза (активность Bcl-2).

Основной исход исследования: классификация активности аутофагии и апоптоза и композиционного состава тела у пациентов с высоким и низким уровнем активности.

Дополнительные исходы исследования: эффективность диализного лечения при различной активности аутофагии и апоптоза.

Показателями, характеризующими активность аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, являлись Beclin-1, Bcl-2 и 20S-протеасома. Группа I – низкая активность, группа II – высокая активность.

Определение активности показателей осуществлялось методом количественного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «BRIO-ELISA» («RADIM», США): Beclin-1 – при помощи набора «ELISA Kit for Beclin 1» («Cloud-Clone Corp.», США), 20S-протеасома – набора «ELISA Kit for 20S-Proteasome» («Cloud-Clone Corp.», США), Bcl-2 – набора «ELISA Kit for B-Cell Leukemia/ Lymphoma 2» («Cloud-Clone Corp.», США).

Биоимпедансный анализ выполнен при помощи биоимпедансного анализатора «Body Composition Monitor» (BCM) – монитор состава тела с программным обеспечением «Fluid Management Tool» (FMT) фирмы «Fresenius» (Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662, от 05.02.2009 г.). Определялись показатели: сухая масса, масса до диализа, индекс массы тела, жировой массы (абсолютный показатель и доля), безжировой массы, активной клеточной массы (абсолютный показатель и доля), общего объема жидкости, объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости, основного обмена, метаболического возраста.

Оценка эффективности гемодиализа проводилась путем вычисления показателя Kt/V, в котором K – клиренс диализатора по мочеvine, мл/мин, t – время диализа, ч, V – объем распределения мочевины в организме, мл [7]. Гемодиализ с Kt/V менее 1,2 за одну процедуру и соответственно менее 3,6 в неделю считался неадекватным [8].

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО

РостГМУ Минздрава России (протокол №13/18 от 13.09.2018 г.).

Для статистического анализа использовали пакеты прикладных программ «Excel-2016» («Microsoft Corp.», США) и «Statistica-12» («StatSoft», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Характер распределения (нормальное или отличное от нормального) оценивали при помощи одновременного вычисления для каждого показателя критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение считали отличным от нормального, если два критерия и более отвергали нулевую гипотезу. Представление количественных показателей при их нормальном распределении выполнено в виде $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального, – Me (25–75 центиль). Выявление статистической значимости различий количественных переменных выполняли для двух выборок путем вычисления t-критерия Стьюдента при нормальном распределении или непараметрического критерия Манна–Уитни для показателей, распределение которых отличалось от нормального. Выявление статистической значимости различий для качественных/ порядковых переменных выполнено при помощи критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности вида 2 x 2 или точного F-критерия Фишера, если количество наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5. Кластерный анализ выполнен для количественных данных. Близость между объектами определена путем вычисления евклидова расстояния. Для классификации объектов использован итеративный метод k-средних. После классификации оценка статистической значимости различия между кластерами осуществлялась путем проведения дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ структуры сопутствующей патологии у пациентов с ХБП С5д стадии выявил преобладание сердечно-сосудистой патологии – 95,3 % (101 из 106), среди которой ведущей являлась гипертоническая болезнь – 89,6 % (95). В структуре нефрологической патологии 42,5 % (45 человек), кроме ХБП С5д стадии, преобладал хронический гломерулонефрит – 33,0 % (35 человек). Ведущим среди эндокринной патологии (20,8 %; 22 человека) являлся сахарный диабет – 13,2 % (14 человек).

У большинства больных отмечено сочетание двух нозологий и более – 68,9 % (73 человека),

одна нозология имела место у 34,9 % (37 человек). У 3,8 % (4 человека) точное количество коморбидных заболеваний не установлено.

Активность аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка определена 80 больным указанной группы (75,5 %).

Выполнена классификации показателей Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2. Диапазон кластера «высокая активность» Beclin-1 составил $2,4 \pm 0,4$ нг/мл, «низкая активность» – $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; аналогичных кластеров 20S-протеасомы – $62,0 \pm 7,1$ и $31,9 \pm 6,7$ нг/мл; кластеров Bcl-2 – $4,2 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл соответственно. Различия между кластерами были статистически значимыми.

Установлено (табл. 1), что больные с низкой активностью Beclin-1 характеризовались более низким показателем безжировой массы. Пациенты с низкой активностью 20S-протеасомы и Bcl-2 имели более высокие показатели безжировой массы. Абсолютный показатель активной клеточной массы был выше при высокой активности Beclin-1 и низкой – 20S-протеасомы и Bcl-2. Однако межгрупповые различия характеризовались только тенденцией к достоверности.

Больным с низкой активностью Beclin-1 соответствовал более низкий показатель общей воды. У пациентов с низкой активностью 20S-протеасомы

и Bcl-2 имел место более высокий уровень общей воды. Аналогичная направленность показателей была характерна и для общего объема жидкости. В группе с низкой активностью Beclin-1 показатель общего объема жидкости был ниже по сравнению с высокой активностью Beclin-1. В группе с низкой активностью 20S-протеасомы показатель общего объема жидкости был выше по сравнению с группой с высокой активностью 20S-протеасомы. Также в группе с низкой активностью Bcl-2 общий объем жидкости был выше по сравнению с группой с высокой активностью Bcl-2.

Увеличение жидкости в организме больных с ХБП С5д стадии происходило преимущественно равномерно как за счет внутриклеточной, так и за счет внеклеточной воды. Об этом свидетельствует отсутствие межгрупповых различий у пациентов с высокой и низкой активностью изучаемых показателей. Исключение составили пациенты с разной активностью Beclin-1, у которых при низкой активности показателя объем внеклеточной жидкости был ниже по сравнению с высокой активностью Beclin-1; у пациентов с низкой активностью Bcl-2 объем внутриклеточной жидкости был выше, чем у больных с высокой активностью Bcl-2.

Нами не было выявлено межгрупповых различий показателей сухой массы, массы до диализа,

Таблица 1 / Table 1

Композиционный состав тела у пациентов с ХБП С5д стадии с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
Composition of the body in patients with CKD Stage 5d with low and high levels of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкая активность независимой переменной			Гр. II – высокая активность независимой переменной			p
		Me (M)	LQ (SD)	HQ	Me (M)	LQ (SD)	HQ	
БЖМ, кг	Бес.-1	57,8	10,5	–	65,5	11,9	–	0,027
	20-S	64,8	11,7	–	57,8	10,6	–	0,031
	Bcl-2	64,2	12,4	–	57,5	10,2	–	0,022
ОВ, л	Бес.-1	42,3	7,7	–	47,9	8,7	–	0,020
	20-S	47,4	8,6	–	42,3	7,7	–	0,031
	Bcl-2	47,0	9,1	–	42,1	7,5	–	0,022
ООЖ, л	Бес.-1	35,0	5,6	–	39,0	6,3	–	0,023
	20-S	38,7	6,2	–	35,0	5,6	–	0,031
	Bcl-2	38,5	6,5	–	34,8	5,4	–	0,018
ОВнекЖ, л	Бес.-1	12,3	10,4	14,2	14,5	13,0	17,8	0,032
	20-S	14,3	12,3	17,8	12,3	10,4	14,2	0,103
	Bcl-2	13,8	12,3	13,7	12,3	10,4	14,3	0,104
ОВнукЖ, л	Бес.-1	22,7	3,7	–	24,5	3,8	–	0,833
	20-S	24,4	3,7	–	22,7	3,8	–	0,139
	Bcl-2	24,7	4,5	–	22,5	3,5	–	0,029

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия. БЖМ – безжировая масса тела; ООЖ – общий объем жидкости; ОВнекЖ – объем внеклеточной жидкости; ОВнукЖ – объем внутриклеточной жидкости.

массы тела в процентах от идеальной, индекса массы тела, жировой массы (абсолютный и относительный показатели), активной клеточной массы (абсолютный и относительный показатели), основного обмена и метаболического возраста.

В ходе настоящего исследования установлено (табл. 2), что у больных с низкой активностью Bcl-2 отмечался объем внутриклеточной жидкости выше референсного показателя; в группе с высоким уровнем Bcl-2 ни у одного больного не было показателя внутриклеточной жидкости выше верхней границы референсного интервала.

Не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий частот референсных, сниженных и повышенных показателей сухого веса, индекса массы тела, жировой массы (абсолютный и относительный показатели), безжировой массы (абсолютный и относительный показатели), активной клеточной массы (абсолютный и относительный показатели), объема внеклеточной жидкости и основного обмена.

Изучение эффективности диализного лечения выявило, что больным с низким уровнем Beclin-1

требовалась более низкая доза диализа в отличие от пациентов с более высоким уровнем Beclin-1. Пациентам же с низким уровнем 20S-протеасомы и Bcl-2 доза диализа требовалась больше (табл. 3).

Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий показателей длительности диализного лечения, Kt/V и коэффициента снижения мочевины.

Не выявлено статистически значимых различий качества гемодиализа (неадекватное, адекватное, оптимальное, идеальное) у пациентов с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2. Однако установлено, что качество диализа у большинства больных характеризовалось как адекватное или оптимальное. Доля адекватного диализа в группе наблюдения с низкой активностью Beclin-1 составила 49,3 % (33), 20S-протеасомы – 50,0 % (7) и Bcl-2 – 50,0 % (9), в группе с высокой активностью Beclin-1 – 53,8 % (7), 20S-протеасомы – 50,0 % (33) и Bcl-2 – 50,0 % (31). Доля оптимального диализа была у больных с низкой активностью Beclin-1 47,8 % (32), 20S-протеасомы – 35,7 % (5), Bcl-2 – 38,9 %

Таблица 2 / Table 2

Характеристика показателей композиционного состава тела у пациентов с ХБП С5д стадии с низкой и высокой активностью Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
Characteristics of body composition in patients with CKD Stage 5d with low and high activity of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкий уровень независимой переменной		Гр. II – высокий уровень независимой переменной		p
		Абс	%	Абс	%	
ОВнукЖ, л: - ↓	Вес.-1	42	62,7	5	38,5	0,104
	20-S	6	42,9	41	62,1	0,184
	Bcl-2	8	44,4	39	62,9	0,161
- ↑	Вес.-1	1	1,5	1	7,7	0,300
	20-S	1	7,1	1	1,5	0,321
	Bcl-2	2	11,1	0	0,0	0,048

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия. ОВнукЖ – объем внутриклеточной жидкости; ↑ – показатель выше верхней границы референсного интервала; ↓ – показатель ниже верхней границы референсного интервала; «Норма» – показатель в пределах референсного интервала.

Таблица 3 / Table 3

Эффективность диализа у пациентов с ХБП С5д стадии с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
The effectiveness of dialysis in patients with CKD Stage 5 with low and high levels of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкий уровень независимой переменной			Гр. II – высокий уровень независимой переменной			p
		Me (M)	LQ (SD)	HQ	Me (M)	LQ (SD)	HQ	
Доза диализа, г/кг/сут	Вес.-1	1,0	0,2	–	1,2	0,2	–	0,016
	20-S	1,2	0,1	–	1,0	0,2	–	0,007
	Bcl-2	1,1	0,1	–	1,0	0,2	–	0,026

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия.

(7); с высокой активностью Beclin-1 – 30,8 % (4), 20S-протеасомы – 47,0 % (31) и Bcl-2 – 46,8 % (29). Нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена низкая активность Beclin-1 у больных с низкой безжировой массой, низким показателем общей воды и низким объемом внеклеточной жидкости. В то же время, высокая активность Beclin-1 была характерна для пациентов с высокой активной клеточной массой. Выявлена однонаправленность показателей Bcl-2 и 20S-протеасомы, характеризующаяся сниженной активностью указанных показателей у больных при увеличении безжировой массы, активной клеточной массы, общей воды и внутриклеточной жидкости.

Аутофагия – процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул, который в условиях недостатка питательного субстрата может приводить к клеточной гибели путем утилизации неизмененных клеточных органелл [9]. Апоптоз – энергозависимая трансформация клеток, являющаяся как способом уничтожения (программируемая клеточная гибель), так и средством выживания в зависимости от условий среды [10].

Высокая активность Beclin-1 является маркером активации апоптоза. Указанный белок входит в состав инициаторного комплекса аутофагии и сборки аутофагосомной мембраны de novo. Данный процесс является энергозависимым и, соответственно, чувствительным к уровню АТФ [11].

Антиапоптотический белок Bcl-2 является трансмембранным белком митохондрий и цитоплазматического ретикулума [10] и подавляет аутофагию путем связывания белка Beclin-1, что позволяет клеткам избежать программируемой гибели вследствие аутофагии [12].

Полученные нами данные свидетельствуют, что, в целом, пациенты с ХБП 5 стадии характеризовались сниженным уровнем активности всех изучаемых компонентов (Beclin-1, Bcl-2, 20S-протеасома). Исключение составил лишь высокий уровень активности Beclin-1, сочетающийся с высоким уровнем активной клеточной массы. Процессы аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка являются энергозависимыми [11]. Соответственно снижение их активности является косвенным признаком внутриклеточной энергетической недостаточности у больных с ХБП 5 стадии.

Высокий уровень безжировой массы характеризует высокий уровень развития мышечной тка-

ни, поскольку прирост показателя обеспечивается преимущественно увеличением мышечной, а не костной массы, количество которой является относительно постоянным. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в условиях низкой активности апоптоза происходит снижение мышечной массы, при этом снижение аутофагии и внутриклеточной деградации белка приводит к увеличению мышечной массы. Можно предположить, что в условиях снижения энергоснабжения клетки происходит торможение апоптоза и внутриклеточной деградации белка, что сопровождается увеличением мышечной массы.

Активная клеточная масса является суммой костной, мышечной массы и массы внутренних органов. Соответственно активация апоптоза является средством наращивания активной клеточной массы на фоне снижения активности аутофагии и внутриклеточной деградации белка.

Снижение активности апоптоза сочетается со снижением общей воды в организме и объема внеклеточной жидкости, что требует меньших усилий для ее выведения и повышает эффективность диализа. Однако снижение активности аутофагии и внутриклеточной деградации белка, наоборот, характеризуется волеимией, сопряженной с увеличением как общей, так и внутриклеточной жидкости.

В целом, полученные данные свидетельствуют о преимущественно взаимоисключающих эффектах аутофагии и апоптоза на композиционный состав тела больных с ХБП 5 стадии. Ограничения исследования не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные с ХБП C5д стадии характеризуются снижением активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, что может быть следствием внутриклеточной энергетической недостаточности. В то же время выявлено взаимоисключающее влияние механизмов аутофагии и апоптоза на композиционный состав тела у пациентов с ХБП 5 стадии: активирующее влияние одного процесса сопровождается тормозным влиянием со стороны противоположного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Драчев ИЮ, Шило ВЮ. Хроническая болезнь почек и заместительная почечная терапия: медико-социальные и клинические аспекты проблемы (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал* 2016; 15(4):45–49 [Drachev IYU, Shilo VYU. Hronicheskaya bolezni' pochek i zamestitel'naya pochechnaya terapiya: mediko-social'nye i klinicheskie aspekty problemy (obzor literatury). *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal* 2016; 15(4):45–49]
2. Feigin VL, Roth GA et al. Global burden of stroke and risk

factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology* 2016;15(9):913–924. Doi: 10.1016/s1474-4422(16)30073-4

3. Золотухин ПВ, Беланова АА, Лебедева ЮА и др. Клеточная физиология повреждения и восстановления почек. *Нефрология* 2015; 19 (5): 17–22 [Zolotuhin PV, Belanova AA, Lebedeva YUA i dr. Kletochnaya fiziologiya povrezhdeniya i vosstanovleniya почек. *Nefrologiya* 2015;19(5):17–22]

4. Пак ЛБ, Дубиков АИ, Кабанцева ТА и др. Апоптоз и патология почек. *Нефрология* 2013; 17 (4): 36–43 [Pak LB, Dubikov AI, Kabanceva TA i dr. Apoptoz i patologiya почек. *Nefrologiya* 2013;17(4):36–43]

5. Chang MY, Kim JN et al. Repression of apurinic/apyrimidinic endonuclease by p53-dependent apoptosis in hydronephrosis-induced rat kidney. *Free Radic Res* 2011;45(6):728–734. Doi: 10.3109/10715762.2011.574289

6. Fukasawa H, Kaneko M et al. Circulating 20S proteasome is independently associated with abdominal muscle mass in hemodialysis patients. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0121352. Doi: 10.1371/journal.pone.0121352

7. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205–1213

8. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015 Nov;66(5):884–930. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

9. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004;6(4):463–477

10. Ковалева ОВ, Шитова МС, Зборовская ИБ. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология* 2014;7(2):103–113 [Kovaleva OV, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autofagiya: kletochnaya gibel' ili sposob vyzhivaniya? *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7 (2): 103–113]

11. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 563–575

12. Zhou F, Yang Y et al. Bcl-2 and Bcl-xL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *FEBS Journal* 2011; 278(3):403–411. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07965.x.

Сведения об авторах:

Прометная Галина Александровна
Россия, 344089, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-Стрелковой Дивизии, д. 14. Консультативно-диагностическая поликлиника Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», врач-нефролог. Раб. тел.: 8 (863) 222-03-23, моб. тел.: 8 (918) 558-07-94, E-mail: galusik.ru@gmail.com

Galina A. Prometnaya, MD

Affiliation: Russia 344089, Rostov-on-Don, ul. 339-Strelkovoi Divizii, 14, consultative and diagnostic clinic of the State budgetary institution of the Rostov region "Regional Children's Clinical Hospital", nephrologist. Office phone: 8 (863) 222-03-23, mobile phone: 8 (918) 558-07-94, E-mail: galusik.ru@gmail.com

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Бондаренко Николай Борисович

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Раб. тел.: 8 (863) 201-44-23; моб. тел.: 8 (950) 851-15-62, E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Postgraduate student Nikolay B. Bondarenko, MD

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: 8 (863) 201-44-23; 8 (950) 851-15-62, E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.18.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 16.18.2018

Accepted for publication: 26.02.2019