

© А.С. Кузьярова, М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, О.В. Голубева, 2019

УДК [616.61-008.64-036.12-073.27-06 : 616.153.96-008.64] : 575.174.015.3

Для цитирования: Кузьярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М.*, Голубева О.В. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. Нефрология 2019; 23 (3): 36–41. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41

For citation: Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M.*, Golubeva O.V. Myostatin in protein-energy wasting in patients on hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 36–41 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41

А.С. Кузьярова¹, М.З. Гасанов², М.М. Батюшин¹, О.В. Голубева³

МИОСТАТИН ПРИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кафедра внутренних болезней №2; ²кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, ³ООО «Гемодиализный центр Ростов», Россия*A.S. Kuzyarova¹, M.Z. Gasanov², M.M. Batyushin¹, O.V. Golubeva³*

MYOSTATIN IN PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹ Department of Internal Medicine №2, ² Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, ³«Hemodialysis Center Rostov», Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка влияния миостатина (MSTN) на развитие клинко-лабораторных проявлений нарушения белкового обмена у пациентов, получающих гемодиализ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** было обследовано 80 больных с ХБП С5Д стадии (47 мужского и 33 женского пола), получающих терапию программным гемодиализом. У всех пациентов проводился тщательный сбор клинко-анамнестических данных, лабораторный мониторинг с определением уровня MSTN в крови методом иммуноферментного анализа, динамометрическое и биоимпедансометрическое исследование. Статистический анализ осуществляли с помощью программ «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США) и «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** при проведении регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой связи уровня MSTN с показателями белково-энергетической недостаточности (БЭН), альбумином, β2-микроглобулином, СРБ, ферритином крови. Ни прием различных лекарственных средств (за исключением кетоаминокислот), ни наличие сопутствующей патологии в анамнезе не изменяли уровень MSTN. В то же время, была выявлена зависимость локального увеличения толщины кожных складок с исследуемым маркером, повышение которого ассоциировано с прогрессирующим снижением мышечной силы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** в результате проведенного исследования была оценена взаимосвязь сывороточной концентрации MSTN с клинко-лабораторными проявлениями БЭН. Полученные данные характеризуют вклад MSTN в процесс мышечной деградации белка, что может стать мишенью для таргетного терапевтического воздействия и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, миостатин

ABSTRACT

THE AIM: to assess the effect of myostatin (MSTN) on the development of clinical and laboratory manifestations of protein metabolism disorders in patients receiving hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS:** 80 patients with CKD 5D stage (47 males and 33 females) were treated with programmed hemodialysis. All patients underwent a thorough collection of clinical and anamnesis data, laboratory monitoring with the determination of the level of MSTN in the blood by enzyme immunoassay, dynamometric and bioelectrical impedance research. Statistical analysis was performed using “STATISTICA 10.0” (“StatSoft Inc.”, USA) and “Microsoft Office Excel 2010” (“Microsoft Corp.”, USA). **RESULTS:** the regression analysis did not reveal a statistically significant association of MSTN levels with clinical indicators of protein-energy insufficiency (PED), albumin, β2-microglobulin, CRP, and blood ferritin. Neither the use of various drugs (with the exception of ketoamino acids), nor the presence of a concomitant pathology in history, did not change the level of MSTN. At the same time, the dependence of the local increase in the thickness of the skin folds with the test marker was revealed, the increase in which is associated with a progressive decrease in muscle strength. **CONCLUSION:** as a result of the study, the relationship between the serum concentration of myostatin and the clinical and laboratory manifestations of PEM was evaluated. The obtained data characterize the contribution of MSTN to the process of muscle protein degradation, which may become a target for targeted therapeutic effects and requires further study.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, myostatin

*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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) являются гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД), лечением которыми обеспечиваются более 80 % пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) во всем мире. По данным отчета Российского Национального регистра (декабрь 2015), в России ЗПТ получали 44 136 больных с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д стадии, среди которых доля ГД составила около 93 % [1]. Продолжительность жизни и заболеваемость почечных больных зависят не столько от выбора модальности диализной программы, обусловленной различными, в том числе, социально-экономическими причинами, но в большей степени от наличия сопутствующей патологии, влияющей на течение основного заболевания и резко ухудшающей его прогноз [2]. Важнейший вклад в структуру смертности обсуждаемой когорты пациентов вносит нарушение нутритивного статуса. Оно сопровождается развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН), тяжелые стадии которой характеризуются развитием уремической саркопении. Проявления БЭН встречаются у 20–70 % гемодиализных пациентов, а также у 18–56 % больных на ПД. Чаще наблюдается легкая и среднетяжелая стадия БЭН и гораздо реже – выраженные нарушения [3]. Этиология развития саркопении носит многофакторный характер и может быть обусловлена нарушением роста новых мышечных волокон, подавлением синтеза или стимуляцией деградации белка [4]. Если раньше ведущая роль отводилась снижению поступления белка в организм, то сегодня достоверно известно, что увеличение потребления белка не может в значительной степени снизить его ХБП-индуцированную потерю, если не будет заблокирован катаболический контур. В настоящее время не существует надежных способов борьбы с мышечным истощением, вызванным ХБП, но были обнаружены механизмы, которые контролируют оборот клеточного белка, что в будущем позволит разработать терапевтические стратегии для уменьшения явлений саркопении. Основной причиной потери мышечной массы является нарушение передачи сигналов IGF-1/PI3K/Akt-пути, ведущая роль в котором отводится гиперэкспрессии миостатина (MSTN). Осложнения, связанные с уремией, такие как системное воспаление, прогрессирующая анемия, ацидоз, гормональные нарушения в метаболизме витамина D₃ и гиперинсулинемия являются инициальными факторами

для повышения MSTN, приводящего к активации протеолиза через убиквитин-протеасомную систему [5]. Миостатин – член семейства трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), является отрицательным регулятором роста и развития мышц (рисунок). Связываясь с активновыми рецепторами IIВ типа, он через Smad 2/ Smad 3-сигнальные пути ингибирует фосфорилирование АКТ, тем самым увеличивает уровни активного FoxO1, приводя к экспрессии генов, связанных с атрофией [6]. Он также блокирует экспрессию фактора MyoD, который усиливает миогенез. Таким образом, MSTN играет двойную роль, участвуя как в усилении деградации белка, так и в подавлении пролиферации и дифференцировки миоцитов [7].

Еще одним механизмом развития уремической саркопении является нарушение репарации и синтеза новых мышечных волокон, индуцированных клетками-спутниками (клетки-предшественники мышц) [8, 9]. Эти клетки, находясь под базальной пластинкой, покрывающей миофибриллы, пребывают в покое. При снижении мышечной массы клетки-сателлиты начинают экспрессировать транскрипционные факторы MyoD и миогенин [10]. Затем путем мезенхимально-эпителиальной трансформации дифференцируются в миоциты и образуют новые мышечные волокна [11,12]. В исследовании M. Sharma, C. McFarlane и др. было установлено ингибирующее влияние проявлений уремии (системное воспаление, дефицит сигнала IGF-1 и др.) на сателлитные клетки [8]. Таким образом, своевременное определение стадии БЭН у пациентов, получающих ЗПТ программным гемодиализом, имеет важное прогностическое значение.

Целью исследования явилась оценка роли миостатина в процессе катаболизма белка у пациентов на гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 больных с ХБП 5Д стадии (47 мужского и 33 женского пола), получающих терапию программным гемодиализом. Средний возраст составил 51,7 $\pm$ 11,6 года, длительность диализа – 33,5 (0,5; 236) мес. У всех участников исследования был проведен тщательный сбор анамнестических данных, учитывающих индивидуальные особенности течения и прогрессирования ХБП, наличие сопутствующей патологии, проводимую лекарственную терапию. Потребление питательных веществ и калорийность определяли по результатам заполнения индивидуальных 3-дневных пищевых дневников. Оценива-

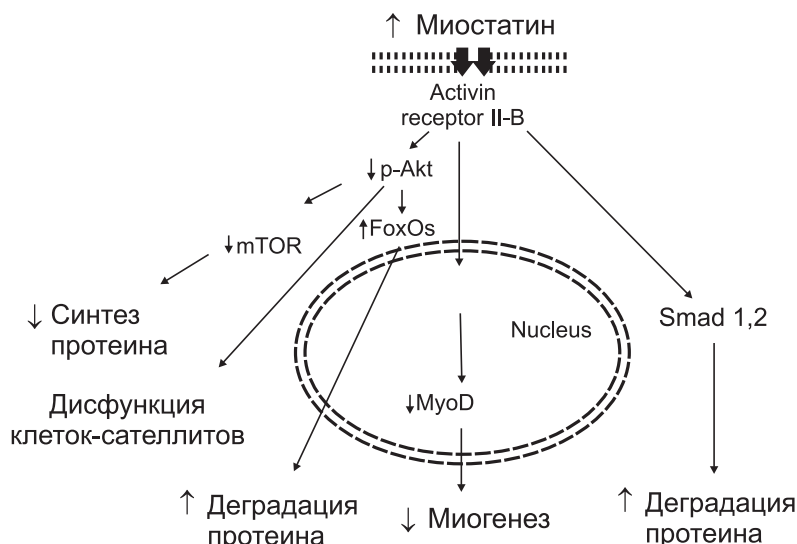


Рисунок. Схема патогенетических эффектов миостатина. Akt – протеин киназа β , mTOR – белок-мишень рапамицина млекопитающих, Myostatin – миостатин, Activin receptor II β – активинный рецептор II β типа, FoxOs, Smad 1,2 – транскрипционные факторы, MyoD – фактор миогенеза.

Figure 1. Diagram of the pathogenetic effects of the myostatin. Akt – protein kinase β , mTOR – mammalian target rapamycin protein, FoxOs – forkhead box protein, Smad 1,2 – transcription factors, MyoD – the factor of myogenesis.

ли антропометрические данные, включающие измерение роста и массы тела с целью расчета ИМТ и процента отклонения от идеальной массы тела; измеряли толщину кожной складки над бицепсом, трицепсом, в подвздошной области, над лопаткой для подсчета процентного содержания жировой ткани. Стадию БЭН оценивали с использованием комплексной методики в модификации G.L. Bilbrey и T.L.Cohen [3]. Уровень MSTN определяли в сыворотке крови методом полуоткрытого иммуноферментного анализа с использованием набора «Myostatin ELISA Kit» (США). Сопутствующий лабораторный мониторинг включал в себя общий и биохимический анализы крови с оценкой показателей феррокинетики, уровней креатинина, мочевины, СРБ, β 2-микроглобулина, паратиреоидного гормона и др. Функциональное состояние мышечной ткани определяли при помощи кистевой динамометрии. Методом биоимпедансометрии оценивали показатели компонентного состава тела.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office» («Microsoft Corporation», США) и «Statistica-10.0» («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении признака в группе при сравнении независимых выборок применяли критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерии Манна–Уитни, χ^2 , тест Брауна–Форсайта. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Также проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. При сравнении двух независимых выборок применяли методы диспер-

сионного анализа: анализ ANOVA с проведением теста Левене и Брауна–Форсайта при нормальном распределении и по критерию Краскела–Уоллиса при распределении, отличном от нормального. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Респонденты были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня MSTN, медиана которого составила $8,47 \pm 1,27$ нг/мл, колеблясь от 5,39 до 12,80 нг/мл. В исследуемой группе частота встречаемости БЭН составила 90 % случаев (72 человека). Большая часть БЭН относилась к легкой – 61,25 % и среднетяжелой стадии – 27,5 %, лишь у 1 пациента отмечались выраженные проявления белково-энергетической недостаточности. Несмотря на высокую частоту встречаемости не было получено корреляционных взаимоотношений между стадией БЭН, ее биоимпедансометрическими характеристиками и миостатином ни в количественном, ни в качественном соотношении признаков, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии на экспрессию в крови изучаемого катаболического маркера наличия более тяжелых форм нарушений нутритивного статуса, встречающихся в изучаемой выборке не так часто.

Несмотря на то, что самостоятельная связь между БЭН и миостатином не определялась, повышение уровня MSTN $\geq 8,49$ нг/мл на 20 % ассоциировалось со снижением мышечной силы, по данным динамометрии, на 12 %, в случае повышения на 75 % вероятность развития слабости мышц достигала 22 % ($p = 0,04$).

Клинические проявления уремии инток-

сикации не имели достоверной связи с уровнем MSTN (кожный зуд – $r = -0,11$, боли в костях – $r = 0,06$, миалгии – $r = -0,04$, судороги – $r = -0,12$), что определяет низкую диагностическую значимость данных признаков в оценке катаболического вектора мышечного метаболизма. Среди всего спектра оцененных лечебных мероприятий ассоциацию с высокой концентрацией MSTN в крови показало применение кетоаналогов аминокислот (таблица). Это может быть объяснено использованием кетокислот с целью терапевтической коррекции признаков БЭН, ассоциированной с выраженными катаболическими процессами, характеризующимися, в том числе, высоким уровнем миостатина.

В то же время, лечение другими исследуемыми препаратами: ингибиторами АПФ, АРА II, β -блокаторами, антагонистами кальциевых каналов, диуретиками, антипаратиреоидными, фосфатсвязывающими медикаментозными средствами не влияет на белково-энергетический статус пациентов. Проведенный регрессионный анализ также не выявил изменения уровня миостатина в зависимости от наличия сопутствующей патологии ($p > 0,05$). При распределении по двум подгруппам в зависимости от медианы миостатина уровень исследуемого фактора не имел статистически значимой корреляционной связи с уровнем альбумина крови и показателями феррокинетики. Несмотря на имеющиеся литературные данные об индуцирующем влиянии системного воспаления на экспрессию миостатина, нами подобной зависимости выявлено не было. Повышение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина и С-реактивного белка не влияло на уровень MSTN крови ($p = 0,98$ и $p = 0,07$). Проведение логистического регрессионного анализа позволило обнаружить влияние антропометрических данных на повышение миостатина. Так, в подгруппе $MSTN \geq 8,49$ нг/мл толщину складки над бицепсом более 4 мм выявляли в 72 % случаев, и у более 83 % обследованных увеличение кожной складки в подвздошной области составляло более 8 мм (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

БЭН, индуцированная ХБП, нарушает метаболизм мышечных белков, вызывая гипотрофию и гипоплазию скелетной мускулатуры [8]. При тяжелых стадиях она клинически проявляется уремической саркопенией, важную роль в развитии которой играет миостатин. В проведенном нами исследовании не было выявлено самостоятельной статистически значимой связи MSTN с БЭН, однако была обнаружена отрицательная регрессионная зависимость с таким клиническим проявлением саркопении, как снижение мышечной силы, что можно объяснить недостаточной чувствительностью данного метода определения степени БЭН. Несмотря на то, что методика по G.L. Bilbrey и T.L. Cohen на сегодняшний день является одним из наиболее универсальных и комплексных способов оценки пищевого статуса у пациентов на гемодиализе, она не в полной мере учитывает клинические проявления мышечного истощения у данной когорты пациентов и требует дальнейшего усовершенствования. Выявленное влияние повышения уровня миостатина на степень мышечной гипотрофии, скорее всего, реализуется опосредованно через активацию протеолиза, нарушение синтеза мышечного волокна, а также снижение репаративного потенциала клеток-предшественников. Последний факт подтверждается работой J. Dong и соавт., в которой было детально изучено индуцирующее влияние миостатина в условиях ХБП на дифференцировку сателлитных клеток по фиброгенному пути, приводящую к избирательным структурным изменениям и значительному мышечному истощению при наличии нормальной физиологии скелетных мышц [10]. Тот факт, что ХБП является состоянием постоянного воспалительного процесса, давно известен и подтверждается многочисленными исследованиями [13, 14]. Однако нами не было выявлено изменения показателей системного воспаления ($\beta 2$ -микроглобулин, СРБ, ферритин), а также показателей феррокинетики и альбумина в зависимости от концентрации исследуемого мар-

Таблица / Table

Статистически значимые результаты логистического регрессионного анализа влияния клинических признаков на вероятность повышения миостатина

Statistically significant results of a logistic regression analysis of the influence of clinical signs on the likelihood of increasing myostatin

Показатель и уравнения регрессии*	Constanta B0	Estimate	ОШ	χ^2	df	p
Толщина складки над бицепсом, мм	-2,58	0,90	2,47	5,3	1	0,02
Толщина складки в подвздошной области, мм	-1,63	0,40	1,49	4,3	1	0,039
Длительный прием кетоаналогов аминокислот	-0,35	1,33	3,78	6,45	1	0,01

кера, что может быть связано с системным влиянием данных факторов, наличием сопутствующей патологии, параметрами и продолжительностью диализа. В то же время, изменение толщины кожных складок над бицепсом и в подвздошной области, соотносящееся с повышением уровня MSTN, свидетельствует о вкладе миостатина в адипогенез, развитие инсулинорезистентности и, следовательно, индукции оксидативного стресса, приводящего к нарушению мышечного гомеостаза [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выявлено влияние повышенного уровня миостатина на параметры снижения мышечной силы, что может быть связано с процессами фиброадипогенеза в мышечном волокне. В свою очередь прогрессирующее снижение силы сокращения является клиническим проявлением белково-энергетической недостаточности, нарастающей прогрессивно почечной дисфункции. Не было выявлено связи белков системного воспаления, параметров феррокинетики, концентрации альбумина с MSTN, что делает неактуальным определение данных биохимических показателей при оценке БЭН. В фармакологическом анамнезе статистически значимая связь была обнаружена при использовании кетоаналогов аминокислот – со снижением прогрессирования почечной дисфункции. В отношении других лекарственных препаратов связь была недостоверна. Вклад сопутствующей патологии в изменение сывороточной концентрации миостатина также не показал достоверного результата. Таким образом, миостатин оказывал влияние на мышечную силу пациентов, получавших лечение гемодиализом. Однако дальнейшего изучения требуют межмолекулярные взаимодействия миостатина в катаболическом каскаде с целью комплексной оценки его роли в этом процессе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Томилина НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017; приложение к Т. 19 (4): 1–95 [Tomilina ON, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 2010–2015. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2017; app. to T. 19 (4): 1–95 (In Russ.)]. Doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
2. Агранович НВ, Кнышова СА, Батюшин ММ, Байда АП. *Хроническая болезнь почек в амбулаторно-поликлинической практике. Диагностика, лечение, профилактика, медико-социальная экспертиза*, Ставрополь, СтавроГМУ, 2014; 57 [Agranovich NV, Knyshova SA, Batyushin MM, Baida AP. Chronic kidney disease in outpatient practice. Diagnosis, treatment, prevention, medical and social expertise, Stavropol, StSMU, 2014; 57 (In Russ.)]
3. Ветчинникова ОН, Пичугина ИС. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии, МОНИКИ 1775, М., 2015; 3–5 [Vetchinnikova ON, Pichugin IS. Protein-energy deficiency in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy, MONIKI 1775, Moscow, 2015; 3–5 (In Russ.)]
4. Xiaonan HW, William EM. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 (9): 504–516. Doi: 10.1038 / nrneph.2014.112
5. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ и др. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017; 21(4): 9–29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY et al. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology Journal* 2017; 21(4): 9–29 (In Russ.)]
6. Willem MH. Hoogaars, Richard T. Jaspers. Past, Present, and Future Perspective of Targeting Myostatin and Related Signaling Pathways to Counteract Muscle Atrophy. In: Xiao J et al. *Muscle Atrophy. Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018, Springer, Singapore; 153–206
7. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении у пациентов с хронической болезнью почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018; 22(5): 9–16 [Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis pathogenesis in patients with chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology Journal* 2018; 22(5): 9–16 (In Russ.)]
8. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life* 2015; 67(8): 589–600. Doi: 10.1002/iub.1392
9. Liping Z, Xiaonan HW, Huiling W et al. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 419–427. Doi: 10.1681/ASN.2009060571
10. 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
11. Anat J. The origin, molecular regulation and therapeutic potential of myogenic stem cell populations. *Journal of anatomy* 2009; 215(5): 477–497. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x
12. Lee EJ, Jan AT, Baig MH et al. Fibromodulin: a master regulator of myostatin controlling progression of satellite cells through a myogenic program. *The FASEB Journal* 2016; 30(8): 2708–2719. Doi: 10.1096/fj.201500133R
13. Cheema B, Abas H, Smith B et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology* 2010; 15(4): 454–463. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01261.x
14. Raj DSC, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17(6): 589–594. Doi: 10.1097/MNH.0b013e32830d5bfa
15. 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). Doi: 10.1186/s12986-017-0179-1

Сведения об авторах:

Кузьярова Ангелина Сергеевна

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, клинический ординатор. Тел.: +7 904-508-46-37, E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5143-0700

Resident, Angelina S. Kuzyarova, MD.

Affiliations: 344022, Russia Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 904-508-46-37, E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5143-0700

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. 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 № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Associate prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988) 947-37-50. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

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: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky 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

Голубева Оксана Владимировна

344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. ООО «Гемодиализный центр Ростов», главный врач. Тел.: +7 918-854-09-60, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com.

Oksana V. Golubeva, MD

Affiliation: 344029, Russia, Rostov-on-Don, 1st Konnoy Army St., 33, LLC «Hemodialysis Centre Rostov», Chief Physician. Phone: +7 903-436-48-66, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.02.2019

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 12.02.2019

Accepted for publication: 26.02.2019