

© В.Н. Минеев, А.А. Пфейфер, 2019

УДК [612.84/.88 +612.86] : 611.61

Для цитирования: Минеев В.Н., Пфейфер А.А. Эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы. Нефрология 2019; 23 (1): 32–36.

DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36

For citation: Mineev V.N., Pfeyfer A.A. Ectopic renal “olfactory” receptors. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 32–36. (In Rus.).

DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36

*В.Н. Минеев**, *А.А. Пфейфер*

ЭКТОПИЧЕСКИЕ РЕНАЛЬНЫЕ «ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ» РЕЦЕПТОРЫ

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Научно-исследовательского института ревматологии и алергологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*V.N. Mineev**, *A.A. Pfeyfer*

ECTOPIC RENAL “OLFACTORY” RECEPTORS

The Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

К настоящему времени в различных структурно-функциональных отделах почки обнаружена экспрессия как самих «обонятельных» рецепторов (OR), так и компонентов обонятельной сигнальной системы: «обонятельной» аденилатциклазы (AC3) и «обонятельного» G-белка (G_{olf}). В почках человека экспрессировано, по крайней мере, 13 генов различных «обонятельных» рецепторов, исключая псевдогены. Было обнаружено, что «обонятельные» рецепторы Olfr 78, Gpr41, Gpr43, OR51E1, OR11H7 играют роль в регуляции артериального давления в ответ на изменение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в крови, большая часть из которых продуцируются кишечной микробиотой. Показана роль AC3 и G_{olf} в секреции ренина, контроле СКФ, а также в предрасположенности к ожирению. Предполагается, что «обонятельный» рецептор Olfr1393 участвует в реабсорбции глюкозы в проксимальном канальце почек, являясь модулятором функции котранспортера натрия-глюкозы в почечном проксимальном канальце – SglT1, на долю которого приходится реабсорбция 3–10 % глюкозы. Приводятся гипотезы о связи дефектов «обонятельных» сигнальных компонентов с развитием патологических синдромов, таких как заболевания почек и цилиопатии, представленные синдромами Барде–Бидля (Bardet–Biedl), Жубера (Joubert) и Меккеля (Meckel), а также ассоциированного с приемом вальпроата синдрома Фанкони. Изучение «обонятельных» сигнальных компонентов в структуре почки, а также их роли как в физиологических функциях, так и в развитии почечной патологии, создает научный базис, который будет полезен не только нефрологам и фармакологам, но и клиницистам других специальностей с точки зрения разработки новых фармакологических подходов с целью таргетного воздействия на обнаруженные дефекты.

Ключевые слова: эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы, SCFA, аденилатциклаза 3, G_{olf} , ренин, СКФ, реабсорбция глюкозы, синдром Фанкони, поликистозные заболевания почек, цилиопатии

ABSTRACT

To date, the expression of both the “olfactory” receptors (OR) themselves and the components of the olfactory signaling system, «olfactory» adenylate cyclase (AC3) and “olfactory” G protein (G_{olf}), has been found in various structural and functional parts of the kidney. In the human kidney, at least 13 genes of various “olfactory” receptors are expressed, excluding pseudogenes. Olfr 78, Gpr41, Gpr43, OR51E1, OR11H7 “olfactory” receptors have been found to play a role in the regulation of blood pressure in response to changes in the blood concentration of short-chain fatty acids, mostly produced by intestinal microbiota. The role of AC3 and G_{olf} in renin secretion, control of SCF and obesity predisposition is shown. Olfr1393 “olfactory” receptor is supposed to be involved in glucose reabsorption in the proximal tubule of the kidney due to functional modulation of sodium glucose cotransporter SglT1 responsible to 3–10 % glucose reabsorption in proximal tubule. Hypotheses on the relationship of “olfactory” signaling component defects with the development of pathological syndromes, such as kidney diseases, different types of ciliopathy (Bardet–Biedl, Joubert, Meckel syndromes) and valproate administration associated Fanconi syndrome, are given. The study of “olfactory” signaling components in the structure of the kidney, as well as their role, both in physiological functions and in the development of renal pathology, creates a scientific basis that will be useful not only for nephrologists and pharmacologists, but also for clinicians of other specialties from the point of view of developing new pharmacological approaches in order to target the detected defects.

Keywords: ectopic renal “olfactory” receptors, SCFA, adenylate cyclase 3, G_{olf} , renin, GFR, glucose reabsorption, Fanconi syndrome, polycystic kidney disease, ciliopathy

*Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, профессор. Тел.: 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru

*How does your kidney smell?... [1]***ВВЕДЕНИЕ**

«Как Ваши почки ощущают запах?» – такой вопрос вынесен в заголовок одной из статей Jennifer L. Pluznick [1], руководителя лаборатории физиологии почек в Школе медицины Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University School of Medicine), в которой занимаются сенсорными биологическими системами в нефрологии, в частности, сигнальными системами, опосредующими обоняние.

Наш интерес пульмонологов, астмологов, занимающихся коморбидной патологией (сочетанием бронхиальной астмы и хронической болезни почек [2]), к проблеме возможного патогенетического участия эктопических обонятельных рецепторов в нефрологии связан с теми новыми, необычными фактами об обнаружении иных эктопических нейросенсорных рецепторов и сигнальных систем, прежде всего, вкусовых рецепторов к горькому вкусу [3] и сладкому вкусу [4] в респираторной системе.

Данный обзор основан на материалах исследований эктопической обонятельной сигнальной системы, прежде всего, экспериментального характера, однако понимание новых молекулярно-клеточных, физиологических механизмов регуляции почечной функции может открыть новые перспективы как для диагностики, так и для новых лечебных подходов.

К настоящему времени в различных структурно-функциональных отделах почки обнаружена экспрессия как самих обонятельных рецепторов (OR), так и компонентов обонятельной сигнальной системы: обонятельной аденилатциклазы (AC3) и обонятельного G-белка [5].

Известно, что Ors представляют собой G-белковые рецепторы (GPCR), которые образуют наиболее известное суперсемейство генов в геноме человека. Их экспрессия была впервые описана в обонятельном эпителии [6]. Позднее были открыты экстраназальные локализации обонятельных рецепторов в несенсорных тканях, хотя их функции не вполне понятны, но есть и исключения. Так, в частности, было выявлено, что подвижность сперматозоидов человека зависит от экспрессии обонятельных рецепторов (hOR 17-4), что определяет их химическую коммуникацию с яйцеклеткой и создает научный базис для управления фертильностью [7].

В геноме млекопитающих (мышей) кодируется около 1000 обонятельных рецепторов, а у человека –

примерно 350 рецепторов, с помощью которых возможно различать огромное количество запахов [1, 5, 8]. При этом в почках человека экспрессировано, по крайней мере, 13 генов различных обонятельных рецепторов, исключая псевдогены (таблица) [1].

В обонятельных сенсорных нейронах связывание одоранта с OR приводит к активации цАМФ-опосредованного сигнального пути. Обонятельный специфический G-белок G_{olf} активируется после конформационного изменения рецептора и, в свою очередь, активирует аденилатциклазу 3 (AC3), которая преобразует АТФ в цАМФ. Образование цАМФ приводит к открытию каналов, регулируемых циклическими нуклеотидами (CNG), и притоку ионов Ca^{2+} в сенсорный нейрон [9]. Оба компонента AC3 и G_{olf} являются обязательными составляющими обонятельной сигнальной системы, о чем свидетельствует тот факт, что мышей, у которых отсутствует AC3 или G_{olf} , лишены способности к восприятию запаха [5, 8].

Рассмотрим известные к настоящему времени физиологические функции обонятельной сигнальной системы, относящейся к почкам.

При проведении ряда исследований [1, 5, 8] удалось обнаружить, что компоненты сигнальной

Таблица / Table

Идентифицированные обонятельные рецепторы (Ors) в почках человека (модифицировано из [1])

Identified olfactorial receptors (Ors) in human kidneys (modification [1])

OR	Метод обнаружения	Лиганды
OR10A2	RNA-seq	–
OR1L8	RNA-seq	–
OR2A1	RNA-seq	–
OR2A42	RNA-seq	–
OR2A7	RNA-seq	–
OR2AG1	RNA-seq	амил бутират (амиловый эфир масляной кислоты)
OR2T10	RNA-seq	мальтил изобутират, коричный альдегид (cinnamaldehyde), ванилин, терпинилацетат, α -дамаскон
OR51E1	RNA-seq	метиловый эфир валериановой кислоты, валериановая кислота, изовалериановая кислота
OR5111	RNA-seq	–
OR5112	RNA-seq	–
OR56B1	RNA-seq	–
OR9A4	RNA-seq	–
OR51E2 (ортолог рецептора мышей Olfr78)	RNA-seq	пропионат, ацетат, β -ионон стероидные гормоны

Примечание. RNA-seq – секвенирование РНК.

системы AC3 и G_{off} экспрессируются в почках мышей, что было показано как на уровне мРНК, так и на уровне белков, и обнаруживаются совместно в дистальных почечных канальцах, начальной части собирательной трубочки и клетках *macula densa*, которые модулируют скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

СКФ значительно снижается у группы мышей, лишенных AC3, что, по мнению авторов [1, 8], указывает на то, что AC3 участвует в регуляции СКФ. Кроме этого, в группе мышей, лишенных AC3, выявляли значительно сниженный уровень ренина в плазме, а также предрасположенность к ожирению по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, авторы исследований [1, 5, 8] делают вывод, что ключевые компоненты обоняния, обнаруженные в дистальном отделе нефрона, могут играть сенсорную роль в клетках *macula densa* для модуляции как секреции ренина, так и СКФ.

Идентификация рецептора Olf78 (ранее, кстати, считавшегося орфанным), как нового рецептора к короткоцепочечным жирным кислотам, и выявление его локализации как в афферентной артериоле, так и в стенках *малых* резистивных сосудов [10], привело к формированию новой гипотезы, которая постулирует, что рецептор Olf78 может играть роль в регуляции артериального давления посредством взаимодействия с короткоцепочечными жирными кислотами [1, 8–12].

С другой стороны – было выявлено парадоксальное явление, когда рецептор к короткоцепочечным жирным кислотам Olf78 опосредует повышение артериального давления при активации пропионатом (эндогенный метаболит кишечной микробиоты), а другие рецепторы к короткоцепочечным жирным кислотам, а именно, Gpr41 и Gpr43 – антигипертензивный эффект при активации тем же лигандом [1, 12].

Предполагается, что противоположные эффекты, которые опосредуют рецептор Olf78 и рецепторы Gpr41 и Gpr43, обеспечивают тонкую регуляторную настройку артериального давления (рассмотрена детально в [8]), в частности при изменении биомассы микробиоты при применении антибиотиков [10]. Так, интересно, что некоторые авторы [10] подчеркивают, что «cross-talk» между кишечной микробиотой и ренально-кардиоваскулярной системой создает уникальный механизм патогенеза и лечебного подхода при артериальной гипертензии. Так, рецепторы Olf78 и Gpr41, Gpr43 осуществляют свое влияние через различные G-белки: рецептор Olf78 – через Gas с последующим подъемом уровня цАМФ, а

рецепторы Gpr41 и Gpr43 – через Gai с последующим снижением уровня цАМФ [10]. О.М. Драпкиной и А.Н. Кабуровой в своей статье «Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей» подчеркивают, «...что стратегия влияния метаболизма микрофлоры успешно протестирована только в отношении уремических токсинов на мышинных моделях с почечной недостаточностью» [13].

Еще один интересный аспект исследований взаимосвязи кишечной микробиоты и обонятельных рецепторов в почках – исследования плазменного уровня ренина. Показано, что мыши с выключенными (-) Olf78 рецепторами, получавшие стандартную диету, богатую растительными полисахаридами, имели значительно более низкие уровни ренина в плазме по сравнению с мышами дикого типа, которые получали аналогичное питание [10].

В 2016 году ученые из Германии впервые обнаружили в почечной ткани человека OR и обонятельные сигнальные компоненты [14]. Так, рецепторы OR51E1 и OR11H7, оба из которых активируются изовалериановой кислотой, экспрессируются в НК-2 клеточной линии проксимальных канальцев почек человека [14]. Авторы [14] выявили транзиторное увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} , когда к клеткам НК-2 добавляли изовалериановую и 4-метилвалериановую кислоту. Кроме этого, важно, что была выявлена совместная локализация рецептора OR51E1 и канонических обонятельных сигнальных компонентов G_{off} и AC3. Авторы [14] выдвигают предположение, что OR51E1 человека, по аналогии с Olf78 мышей, оказывает влияние на регуляцию артериального давления *in vivo*.

Интересно, что увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} может непосредственно активировать киназу Auroga A (AurA) посредством связывания кальмодулина (CaM), что сопряжено, как показано [14], с развитием поликистозного заболевания почек. Отметим, что, как известно, киназа Auroga ассоциирована с микротрубочками во время движения хромосом и их сегрегации, что может приводить к нарушению механизма контроля пролиферации почечного эпителия.

В результате проведенных исследований в лаборатории физиологии почек, руководимой Jennifer L. Pluznick [15], выяснилось, что еще один из обонятельных рецепторов, Olf1393, локализуется в почечном проксимальном канальце. Известно, что реабсорбция глюкозы осуществляется двумя ко-транспортерами натрия-глюкозы в

почечном проксимальном канальце – Sglт2 [16] и Sglт1 [17]. На долю Sglт2 приходится более 90 % реабсорбированной глюкозы, тогда как с участием Sglт1 реабсорбируется 3–10 %. Было показано, что мыши с выключенными (-) Olfr1393 имеют эугликемическую глюкозурию. Авторы [15] предполагают, что умеренная глюкозурия, наблюдаемая у мышей с одновременно выключенными (-) Sglт1 и (-) Olfr1393, указывает на то, что рецептор Olfr1393 служит модулятором функции Sglт1. Роль рецептора Olfr1393 заключается в том, чтобы регулировать заключительную стадию реабсорбции почечной глюкозы посредством Sglт1 [15].

Учитывая тот факт, что ингибиторы Sglт в настоящее время используются в клинической практике у пациентов с сахарным диабетом [18, 19], идентификация нового регулятора Sglт1, а именно, почечного обонятельного рецептора Olfr1393, перспективна, по мнению авторов [15], в плане контроля уровня глюкозы в крови.

Представляет интерес с клинической точки зрения исследование возможного участия обонятельного рецептора в развитии ряда патологических синдромов. Так, известно, что у пациентов, получавших вальпроат в качестве противосудорожного препарата, развивался синдром Фанкони [20], при котором повреждаются почечные проксимальные канальцы, что приводит к чрезмерной экскреции аминокислот, фосфатов, глюкозы, бикарбоната и мочевой кислоты с мочой. На возможное участие обонятельного рецептора Olfr691 указывает тот факт, что удалось осуществить у мышей амплификацию Olfr691 в кольцевой ДНК, выделенной из сегмента S1 и S3 проксимального канальца [21].

Также любопытны и интересны данные с точки зрения возможного участия обонятельных рецепторов в развитии почечной патологии о том, что некоторые цилиопатии, такие как синдром Барде–Бидля (Bardet–Biedl) и синдромы Жубера (Joubert) и Меккеля (Meckel) [5], связаны с обонятельным дефицитом. В частности, при синдроме Барде–Бидля сочетаются патология носа (аносмия), почек (кисты), а также ожирение [5]. При этом авторы [5] предполагают, что в качестве единого ме-

ханизма может быть дефект обонятельной аденилатциклазы 3, экспрессируемой в почках.

На рисунке суммированы основные данные о возможной регуляторной роли эктопических ренальных компонентов обонятельной сигнальной системы.

Напрашивается вопрос, есть ли нарушения обоняния в области канонических рецепторов в носу при ХБП? На сегодняшний день ответ заключается в том, что гипоосмия или anosmia наблюдаются лишь при тяжелых стадиях ХБП, это выявлено в целом ряде исследований [22–24].

Весьма интересно исследование [24], в котором приводятся данные об обонятельном дефиците (термин, используемый в литературе для описания снижения чувствительности к запахам), который наиболее часто встречается у пациентов с ХБП С5д. Данная работа интересна, пожалуй, еще и тем, что в ней была сделана первая успешная попытка лечения обонятельного дефицита у диализных больных путем введения 20 мкг теофиллина интраназально 1 раз в день в каждую ноздрю в течение 6 нед. Снижение обонятельного дефицита у данной категории больных авторы связывают со свойствами теофиллина как ингибитора фермента фосфодиэстеразы, катализирующей гидролиз цАМФ. Думается, что это вполне логичный эффект, учитывая опосредование влияния одорантов на обонятельную сигнальную си-



Рисунок. Возможное участие ренальных обонятельных рецепторов в физиологии и патофизиологии почек (детали см. в тексте).
Figure. Possible participation of renal olfactory receptors in kidneys physiology and pathophysiology (details in text).

стему повышением уровня цАМФ. Нельзя, кстати, не сказать о том, что системное применение теофиллина в нефрологии в составе комплексной терапии обсуждается давно и, в частности, у больных при трансплантации почек [25].

Нет пока клинических исследований, где бы сопоставляли чувствительность канонических и эктопических обонятельных почечных рецепторов. Во всяком случае, изучение обонятельных сигнальных компонентов в структуре почки, а также их роли как в физиологических функциях, так и в развитии почечной патологии, создает научный базис, который будет полезен не только нефрологам и фармакологам, но и клиницистам других специальностей с точки зрения разработки новых фармакологических препаратов с целью таргетного воздействия на обнаруженные дефекты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shepard BD, Pluznick JL. How does your kidney smell? Emerging roles for olfactory receptors in renal function. *Pediatr Nephrol* 2016;31(5): 715–723
2. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4): 40–47 [Mineev VN, Vasiljeva TS, Deev DM. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):40–47]
3. Минеев ВН, Супранович ИЮ, Кузикова АА. Порог чувствительности к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Клин мед* 2017; 95(9): 843–846 [Mineev VN, Supranovich IU, Kuzikova AA. Threshold of sensitivity to bitter taste in bronchial asthma. *Clin med* 2017; 95(9): 843–846]
4. Минеев ВН, Брюханова ПВ, Кокшарова ДЕ. Экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу в респираторной системе. *Медицинский академический журнал* 2018; 18(1): 27–33 [Mineev VN, Bruhanova PV, Koksharova DE. Extraoral receptors to sweet taste in respiratory system. *Medical academic journal* 2018; 18(1): 27–33]
5. Pluznick JL, Zou D-J, Zhang X et al. Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney. *PNAS* 2009; 106(6): 2059–2064
6. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65: 175–187
7. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 2003;80: 2054–2058
8. Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305: 439–444
9. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014;5(2): 202–207
10. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110: 4410–4415
11. Pluznick JL. «Extra» sensory Perception: The role of Gpr receptors in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(5): 507–512
12. Natarajan N, Pluznick JL. Olfaction in the kidney: 'smelling' gut microbial metabolites. *Exp Physiol* 2016;101(4): 478–481
13. Драпкина ОМ, Кабурова АН. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(1): 66–71 [Drapkina OM, Kaburova AN. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2016;12(1): 66–71]
14. Kalbe B, Schlimm M, Wojcik S et al. Olfactory signaling components and olfactory receptors are expressed in tubule cells of the human kidney. *Arch Biochem Biophys* 2016;610: 8–15
15. Shepard BD, Cheval L, Peterlin Z et al. A renal olfactory receptor aids in kidney glucose handling. *Sci Rep* 2016;6:35215
16. Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):104–112
17. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(2): 188–193
18. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 16–24
19. Whalen K, Miller S, Onge ES. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther* 2015;37(6): 1150–1166
20. Endo A, Fujita Y, Fuchigami T et al. Fanconi syndrome caused by valproic acid. *Pediatr Neurol* 2010;42: 287–290
21. Rajkumar P, Aisenberg WH, Acres OW et al. Identification and characterization of novel renal sensory receptors. *PLoS One* 2014; 9(10): e111053
22. Corwin J. Olfactory identification in hemodialysis: Acute and chronic effects on discrimination and response bias. *Neuropsychologia* 1989;27: 513–522
23. Raff AC, Lieu S, Melamed ML et al. Relationship of impaired olfactory function in ESRD to malnutrition and retained uremic molecules. *Am J Kidney* 2008; 52(1):102–110
24. Nigwekar SU, Weiser JM, Kalim S et al. Characterization and correction of olfactory deficits in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(11):3395–3403
25. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Ending. Nephrology* 2011;15(4): 70–92

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921)359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru
Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru

Пфейфер Александр Андреевич 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, студент VI курса лечебного факультета. Тел.: 8(967)968-92-00, E-mail: pfeyfer_a@mail.ru
Aleksandr A. Pfeyfer, medical student
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, student, VI course, medical faculty. Phone 8(967)9689200, E-mail: pfeyfer_a@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 21.11.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 21.11.2018
Accepted for publication: 17.01.2019