

© А.Ю. Жариков, Б.А. Баландович, Р.О. Щекочихина, Г.В. Жарикова, 2019
УДК 616.379-008.64-092.4 : 616.61

Для цитирования: Жариков А.Ю., Баландович Б.А., Щекочихина Р.О., Жарикова Г.В. Функция почек в условиях экспериментального сахарного диабета. Нефрология 2019; 23 (1): 79–83. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-79-83

For citation: Zharikov A.Yu., Balandovich B.A., Shchekochikhina R.O., Zharikova G.V. Kidney function in experimental diabetes. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 79–83 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-79-83

*А.Ю. Жариков¹, Б.А. Баландович², Р.О. Щекочихина^{*2}, Г.В. Жарикова³*

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Кафедра фармакологии; ²кафедра гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности; ³кафедра общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

*A.Yu. Zharikov¹, B.A. Balandovich², R.O. Shchekochikhina^{*2}, G.V. Zharikova³*

KIDNEY FUNCTION IN EXPERIMENTAL DIABETES

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia ¹Department of Pharmacology; ²Department of hygiene, ecology and life safety basics; ³Department of General and Biological Chemistry Altai State Medical University Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить функцию почек крыс в условиях стрептозотоцин-индуцированной модели экспериментального сахарного диабета. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на 25 самцах крыс линии сток Вистар (12 особей – группа интактных крыс и 13 особей – группа контроля заболевания). Моделирование сахарного диабета осуществляли посредством внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг. Для более селективного моделирования СД II типа крысам группы контроля заболевания вводился предварительно внутрибрюшинно раствор цитофлавина из расчета дозировки никотинамида 115 мг/кг. В обеих группах каждые 7 дней в течение 1 мес производился сбор суточного объема мочи, в которой определялись концентрация глюкозы, белка и креатинина. С учетом суточного объема диуреза рассчитывалась экскреция глюкозы, белка и креатинина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На исходном уровне все определяемые показатели функции почек у крыс не отличались между группами. Затем в группе контроля заболевания фиксировался достоверный рост величины суточного диуреза, экскреции белка, экскреции глюкозы и креатинина. В результате к завершению эксперимента величина указанных показателей превосходила уровень интактных крыс в 2,0; 1,5, 3,2 и 1,9 раза соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В условиях стрептозотоциновой модели сахарного диабета наблюдаются характерные изменения экскреторной функции почек: рост суточного диуреза, увеличение экскреции глюкозы, экскреции белка и креатинина.

Ключевые слова: функция почек, сахарный диабет, стрептозотоцин

ABSTRACT

THE AIM. To study the renal function of rats in conditions of streptozotocin-induced model of experimental diabetes mellitus. **MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted on 25 male Wistar stock rats (12 individuals – a group of intact rats and 13 individuals – a disease control group). Diabetes mellitus was simulated by intraperitoneal administration of Streptozotocin at a dose of 65 mg / kg. For a more selective simulation of type II diabetes, rats of the disease control group were injected intraperitoneally with a cytoflavin solution at the rate of 115 mg / kg nicotinamide dosage. In both groups, the daily urine volume was collected every 7 days during the month, in which the concentrations of glucose, protein, and creatinine were determined. Taking into account the daily volume of diuresis, excretion of glucose, protein, and creatinine was calculated. **RESULTS.** At baseline, all determinable indicators of renal function in rats did not differ between groups. Then, in the disease control group, there was a significant increase in daily diuresis, protein excretion, glucose excretion, and creatinine. As a result, by the end of the experiment, the magnitude of these indicators exceeded the level of intact rats by 2.0; 1.5, 3.2 and 1.9 times, respectively. **CONCLUSION.** Under conditions of the streptozotocin model of diabetes mellitus, characteristic changes in the renal excretory function are observed: an increase in daily diuresis, an increase in the excretion of glucose, an excretion of protein and creatinine.

Keywords: kidney function, diabetes mellitus, streptozotocin

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных системных заболеваний человека.

*Щекочихина Р.О. 656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, аспирант 1-го года обучения кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. Тел.: +7923-797-65-37; E-mail: ritashchekochikhina@mail.ru

Сегодня в развитых странах мира СД страдает каждый 11-й житель [1]. При этом в ряду угрожающих жизни осложнений СД третье место по распространенности занимает диабетическая нефропатия (ДН) [2].

Изучение этиологии и патогенеза ДН в настоящее время сохраняет высокую актуальность.

Сегодня известно, что в развитии этого состояния могут принимать участие различные механизмы, такие как дислипидемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс и другие факторы, провоцируемые глюкозурией при СД [3, 4]. Такие данные открывают хорошие перспективы для разработки методов таргетной патогенетической коррекции ДН. Однако фармакологические подходы к коррекции ДН сегодня в основном сводятся к основной сахароснижающей терапии СД.

Нас заинтересовала проблема разработки новых фармакологических подходов к лечению ДН. Поэтому на первом этапе мы решили изучить особенности экскреторной функции почек крыс в условиях общепринятой стрептозотоциновой модели СД и определить наиболее характерные диагностические признаки развития почечной патологии, позволяющие достаточно корректно оценивать эффективность разрабатываемых методов фармакологической коррекции диабетической нефропатии.

Таким образом, цель исследования – изучить экскреторную функцию почек крыс в условиях стрептозотоциновой модели экспериментального сахарного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 25 самцах крыс линии сток Вистар в возрасте 2–3 мес и массой 270–300 г, которые на протяжении периода исследований находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного потребления воды и пищи. Животные были разделены на 2 группы: группа интактных крыс ($\Gamma_{\text{инт.}}$) и группа контроля заболевания ($\Gamma_{\text{контр.}}$) по 12 и 13 особей соответственно.

В группе контроля заболевания для моделирования СД крысам внутрибрюшинно однократно вводился 1 мл раствора стрептозотоцина в цитратном буфере из расчета дозы 65 мг/кг. Как известно, стрептозотцин обладает специфической токсичностью в отношении β -клеток поджелудочной железы, провоцируя развитие СД [5]. В соответствии с современными представлениями об особенностях моделирования СД при помощи стрептозотоцина для более селективного моделирования СД II типа крысам $\Gamma_{\text{контр.}}$ вводился предварительно внутрибрюшинно раствор цитофлавина из расчета дозировки никотинамида 115 мг/кг [6]. В группе интактных крыс аналогичным способом вводился 1 мл физиологического раствора.

В день введения стрептозотоцина, а затем на 3-, 7-, 14-, 21-е и 28-е дни эксперимента производился сбор суточного объема мочи, в которой определялись концентрация глюкозы, белка и креатинина. С учетом суточного объема диуреза рассчитывалась экскреция глюкозы, белка и креатинина. Концентрация глюкозы, белка и креатинина определялась на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUICS-T240. Концентрация глюкозы определялась методом ферментативного окисления глюкозы в присутствии глюкозооксидазы (ГОД), который основан на измерении оптической плотности окрашенного соединения хинонимина. Для определения концентрации белка использовали биуретовый метод, который основан на образовании комплекса сине-фиолетового цвета с ионами меди, оптическая плотность которого прямо пропорциональна концентрации белка. Концентрация креатинина определялась кинетическим методом без депротеинизации, основанном на реакции Яффе с образованием красно-оранжевого окрашенного комплекса.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 12.0. Результаты представлены медианой (М) и интерквартильным размахом (25 %, 75 %). Статистические сравнения между группами проводились с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни, сравнения внутри группы относительно исходного уровня проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты признавались достоверными при значении показателя достоверности $p < 0,05$. Расчет корреляционных связей проводился при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляционная связь признавалась существенной при значении коэффициента Спирмена от 0,7 до 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения функции почек у крыс в ходе эксперимента представлены в таблице.

Оказалось, что на исходном уровне все определяемые показатели функции почек у крыс не отличались между группами. Однако затем фиксировался последовательный рост величины суточного диуреза в $\Gamma_{\text{контр.}}$, достигавший максимума по истечении 3 нед, когда значение описываемого показателя превышало в 2,0 раза исходный уровень и было в 2,7 раза больше, чем в группе интактных крыс ($p = 0,0097$, $p = 0,0021$ соответственно).

Концентрация белка в моче в обеих группах на протяжении опыта была в целом стабильна, одна-

ко динамика суточной экскреции белка в $\Gamma_{\text{контр.}}$ отличалась существенным ростом показателя в 1,6 раза относительно исходного уровня к моменту окончания эксперимента. В этот период уровень экскреции белка в $\Gamma_{\text{контр.}}$ превышал таковой в $\Gamma_{\text{инт.}}$ в 1,5 раза ($p=0,024$).

Параллельно фиксировалось появление значительного количества глюкозы в моче у крыс в группе контроля заболевания. Так, если на исходном уровне глюкоза в моче практически не определялась, то уже на третий день эксперимента концентрация глюкозы возросла в 1,7 раза, после чего несколько снижалась и стабилизировалась, будучи, однако, по-прежнему существенно выше, чем до моделирования СД. На этом фоне величина суточной экскреции глюкозы у крыс в $\Gamma_{\text{контр.}}$ также существенно увеличивалась. В итоге к моменту завершения опыта она превышала ис-

ходный уровень в 4,8 раза и была больше, чем у интактных крыс в 3,2 раза ($p=0,00187$ и $p=0,00055$ соответственно).

Возрастала и экскреция креатинина. На 14-е сутки эксперимента в группе контроля заболевания было зафиксировано увеличение данного показателя в 1,6 раза относительно исходного уровня, вследствие чего он превосходил значение в группе интактных крыс также в 1,5 раза ($p=0,0192$ и $p=0,0317$ соответственно). В дальнейшем рост экскреции креатинина продолжился, вплоть до конца опыта, увеличившись до уровня в 1,9 раза, превышающего исходные значения ($p=0,0024$).

Определение корреляционных связей в группе контроля заболевания показало, что на исходном уровне наблюдалась сильная прямая связь между уровнем диуреза и экскрецией белка ($p = 0,723$), а

Таблица / Table

**Показатели функции почек в условиях экспериментального
стрептозотоцинового сахарного диабета**
**Indicators of renal function in conditions of experimental
streptozotocin diabetes mellitus**

Группа	Диурез (мл/сут)	Концентрация глюкозы в моче (ммоль/л)	Экскреция глю- козы с мочой (мкмоль/сут)	Концентрация белка в моче (мг/мл)	Экскреция белка с мочой (мг/сут)	Экскреция креа- тинина с мочой (мкмоль/сут)
Исходный уровень						
Интактные	6,6 (3,4; 8,7)	0,3 (0,2; 0,8)	2,1 (1,8; 3,5)	1,9 (1,7; 3,4)	11,7 (10,8; 15,2)	41,1 (35,0; 54,6)
Контроль заболевания	7,4 (5,4; 8,5)	0,2 (0,2; 0,3)	1,8 (1,6; 2,0)	1,8 (1,4; 1,9)	11,5 (10,3; 13,4)	33,5 (25,8; 40,6)
3 дня						
Интактные	6,3 (3,4; 8,4)	0,3 (0,3; 1,1)	2,2 (1,9; 2,4)	2,1 (1,7; 2,4)	10,8 (9,2; 14,7)	40,2 (31,3; 51,1)
Контроль заболевания	8,5 (7,2; 9,0)	2,0 (0,3; 53,3)* $p=0,0019^*$	<u>12,1 (2,7; 407,3)*</u> $p=0,0019^*$ $p=0,0015$	2,3 (1,8; 3,7) $p=0,0047^*$	<u>15,8 (13,8; 22,8)*</u> $p=0,019^*$ $p=0,0065$	42,6 (35,6; 46,1)
7 дней						
Интактные	6,6 (3,8; 6,4)	0,3 (0,3; 0,7)	2,0 (1,5; 2,4)	1,9 (1,5; 3,1)	12,0 (8,5; 14,6)	44,8 (30,0; 58,4)
Контроль заболевания	<u>10,0 (8,0; 12,0)*</u> $p=0,013^*$ $p=0,0025$	0,4 (0,3; 40,0) $p=0,0055^*$	<u>4,2 (2,8; 439,5)*</u> $p=0,002^*$ $p=0,003$	2,1 (1,5; 5,2)* $p=0,049^*$	<u>17,2 (13,8; 56,4)*</u> $p=0,023^*$ $p=0,021$	51,2 (38,8; 57,0)
14 дней						
Интактные	6,2 (4,4; 7,0)	0,8 (0,4; 1,5)	3,5 (2,0; 7,4)	2,3 (2,0; 3,2)	15,0 (11,6; 15,6)	36,2 (27,2; 41,5)
Контроль заболевания	<u>11,0 (7,0; 17,0)*</u> $p=0,018^*$ $p=0,014$	1,0 (0,6; 7,6)* $p=0,0015^*$	<u>8,4 (4,0; 53,3)*</u> $p=0,0015^*$ $p=0,0317$	2,4 (1,8; 4,2)* $p=0,023^*$	<u>20,6 (19,5; 36,0)*</u> $p=0,0058^*$ $p=0,0071$	<u>52,9 (43,4; 67,5)*</u> $p=0,0192^*$ $p=0,0317$
21 день						
Интактные	5,5 (2,3; 7,5)	0,5 (0,4; 0,6)	2,9 (2,2; 3,2)	2,3 (1,6; 4,7)	11,9 (9,2; 14,4)	51,6 (31,6; 55,7)
Контроль заболевания	<u>15,0 (8,0; 18,0)*</u> $p=0,0097^*$ $p=0,0021$	0,4 (0,4; 49,7)* $p=0,0015^*$	<u>6,5 (4,5; 119,4)*</u> $p=0,0019^*$ $p=0,0033$	1,7 (1,6; 2,2)	<u>21,6 (12,8; 25,5)*</u> $p=0,011^*$ $p=0,011$	<u>66,5 (54,0; 75,0)*</u> $p=0,0058^*$ $p=0,021$
28 дней						
Интактные	4,5 (2,7; 6,7)	0,5 (0,4; 0,7)	2,7 (1,6; 3,4)	2,3 (1,9; 3,2)	12,3 (8,1; 14,2)	46,1 (30,5; 75,7)
Контроль заболевания	<u>8,0 (7,0; 16,4)</u> $p=0,0123$	0,7 (0,5; 9,5)* $p=0,0015^*$	<u>8,7 (4,7; 20,9)*</u> $p=0,00187^*$ $p=0,00055$	2,0 (1,5; 2,8)	<u>18,0 (13,3; 31,2)</u> $p=0,0240$	64,0 (45,9; 113,1)* $p=0,0024^*$

Примечание. * Обозначены достоверные изменения относительно исходного уровня; подчеркнуты достоверные различия между группами.

также уровнем экскреции белка и экскреции креатинина ($p = 0,878$).

Через неделю от начала моделирования СД наблюдалась сильная прямая корреляция между уровнем диуреза и экскрецией глюкозы ($p = 0,719$), между уровнем концентрации глюкозы в моче и уровнем ее экскреции ($p = 0,918$) и между уровнем экскреции белка и экскреции глюкозы ($p = 0,824$).

По истечении 2 нед эксперимента были выявлены сильные прямые корреляционные связи между: уровнем диуреза и уровнем экскреции белка, экскреции глюкозы и экскреции креатинина ($p = 0,790, 0,715$ и $0,853$ соответственно). Кроме того, наблюдалась сильная прямая связь между уровнем экскреции белка и уровнем экскреции креатинина ($p = 0,885$).

На 21-й день наблюдалась сильная прямая корреляция между уровнями диуреза и экскреции белка, экскреции креатинина ($p = 0,862$ и $0,726$ соответственно), а также между уровнем экскреции белка и экскреции креатинина ($p = 0,731$).

Наконец, по завершению 4-й недели эксперимента была выявлена сильная прямая связь между уровнем экскреции белка и уровнем экскреции креатинина ($p = 0,791$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенные эксперименты позволили изучить основные параметры биохимической картины ДН при стрептозотоциновом СД. Характерными признаками развития патологии стали полиурия, глюкозурия, протеинурия и рост клубочковой фильтрации. Эти признаки хорошо согласуются с типичными симптомами СД и ДН у человека.

По всей видимости, введение стрептозотцина ожидаемо спровоцировало повреждение клеток поджелудочной железы с последующей гипергликемией. Накопление глюкозы в крови привело к резкому росту ее концентрации в моче на 3-и сутки периода наблюдений. Впоследствии величина данного показателя несколько снижалась, однако оставалась весь эксперимент на уровне, достоверно превосходящем исходные значения. Не исключено, что имевшая место компенсация резкого роста концентрации глюкозы в моче была обусловлена хорошо известным феноменом увеличения реабсорбции глюкозы в почках при сахарном диабете [7, 8]. Как бы то ни было, величина суточной экскреции глюкозы в ходе эксперимента выражено увеличивалась, что указывает на формирование стойкой гипергликемией и глюкозурии у крыс, которым вводился стрептозотцин.

Накопление глюкозы в моче, по-видимому, инициировало каскад патологических процессов, приведших к повреждению почечного клубочка, подтверждением чему явилось существенное увеличение экскреции белка и креатинина с мочой у подопытных крыс. Дополнительным подтверждением этому следует считать результаты корреляционного анализа, который показал, что на протяжении практически всего эксперимента параметры диуреза, экскреции белка, экскреции глюкозы и креатинина напрямую коррелировали между собой. Суммируя вышеизложенное, с определенной долей уверенности можно полагать, что в почках крыс происходили процессы, во многом идентичные таковым у человека при сахарном диабете и диабетической нефропатии.

Отметим также, что, как это зачастую бывает при моделировании патологий у животных, выраженность развития заболевания у особей может довольно существенно различаться. Это имело место и в наших опытах. Крыс группы контроля заболевания, которые получали стрептозотцин, по степени выраженности биохимических признаков патологии в итоге можно было условно разделить на 3 группы: крысы со слабо выраженными признаками, крысы с признаками средней степени выраженности и крысы с ярко выраженными признаками заболевания. Однако в совокупности статистический анализ позволяет достаточно объективно судить о формирующейся биохимической картине ДН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях стрептозотоциновой модели сахарного диабета наблюдаются характерные изменения экскреторной функции почек: рост суточного диуреза, увеличение экскреции глюкозы, экскреции белка и креатинина. Это позволяет сделать вывод о повреждении почечного клубочка и развитии диабетической нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50. Doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сах диабет* 2017; (1): 13–41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii kliniko-statisticheskij analiz po dannym federalnogo registra saharnogo diabeta. *Sah-diabet* 2017; (1): 13–41. Doi: 10.14341/DM8664]
3. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Смирнова ГИ, Бадалян АР. Диабетическая нефропатия. *Рос педиатр журн* 2015; (4):

43–50 [Smirnov IE, Kucherenko AG, Smirnova GI, Badalyan AR. Diabeticheskaya nefropatiya. *Ros pediatr zh* 2015; (4): 43–50]

4. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Щукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015; (2): 33–43 [Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Diabeticheskaya nefropatiya focus na povrezhdenie podocitov. *Nefrologiya* 2015; (2): 33–43]

5. Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* 1981; 294(19): 284–286

6. Спасов АА, Воронкова МП, Снигур ГЛ и др. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. *Биомедицина* 2011; (3): 12–18 [Spasov AA, Voronkova MP, Snigur GL i dr. Eksperimentalnaya model saharnogo diabeta tipa 2. *Biomedicina* 2011; (3): 12–18]

7. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951; 30(2):125–129. Doi: 10.1172/JCI102424

8. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28(1): 101–109. Doi: 10.3109/00365517109090668

Сведения об авторах:

Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой. Тел.: (3852) 566-806; E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
Aleksandr Yu. Zharikov, PhD, DBiolSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul 40 Dm. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Pharmacology, head. Phone: (3852)566-806; e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Проф. Баландович Борис Анатольевич, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. Тел.: (3852) 566-898; E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Prof. Boris A. Balandovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, side street Nekrasov 65. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation department of hygiene, ecology and life safety basics. Phone: (3852)566898; E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Щекочихина Рита Олеговна
656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности, аспирант. Тел.: +7923-797-65-37; E-mail: ritashekochihina@mail.ru
Postgraduate student Rita O. Shchekochikhina, MD
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, side street Nekrasov 65. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation department of hygiene, ecology and life safety basics. Phone: +7(923)7976537; E-mail: ritashekochihina@mail.ru

Жарикова Ганна Викторовна
656031, Россия, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики. E-mail: ganna1704@mail.ru
Ganna V. Zharikova
Affiliations: 656031, Russia, Barnaul, Papanintsev Street 126 FS-BEI HPE Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Teacher of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: ganna1704@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.06.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 14.06.2018
Accepted for publication: 17.01.2019