

© И.Г.Каюков, Г.Т.Иванова, М.И.Зарайский, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, А.В.Смирнов, 2016
УДК 616.65 – 006.6 – 089 : 681.5

*И.Г. Каюков¹, Г.Т. Иванова², М.И. Зарайский³, О.Н. Береснева¹,
М.М. Парастаева¹, А.Г. Кучер¹, А.В. Смирнов¹*

ЭКСПРЕССИЯ микроРНК-21 В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ И МОЧЕ У КРЫС С ОДНОСТОРОННЕЙ ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКА

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ³Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ, лаборатория молекулярной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*I.G. Kayukov¹, G.T. Ivanova², M.I. Zarskii³, O.N. Beresneva¹,
M.M. Parastayeva¹, A.G. Kucher¹, A.V. Smirnov¹*

EXPRESSION miRNA-21 IN RENAL TISSUE AND URINE IN RATS WITH UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION

¹Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; ²Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology, Institute of Physiology named after I.P. Pavlov of the Russian Academy of Sciences; ³Department of Clinical Laboratory Diagnostics, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить уровень экспрессии микроРНК-21 в ткани почек и моче у крыс с односторонней обструкцией мочеточника (ООМ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** ООМ вызывали путем перевязки левого мочеточника у крыс-самцов линии Wistar (n=10). Срок наблюдения составил 14 сут после моделирования ООМ. Собирали мочу накануне оперативного вмешательства (UmiRNA21C) и за сутки до окончания эксперимента (UmiRNA21I), в течение 24 ч. При выведении животного из эксперимента производили забор пробы мочи из лоханки левой почки (UmiRNA21O) и образцов ткани левой (KmiRNA21O) и правой (KmiRNA21I) почек. Экспрессия микроРНК-21 в ткани почек и моче при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу 2-deltaCt. Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v6.0 (StatSoft Inc», США). Результаты представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. Для попарного сравнения использовали критерий Вилкоксона для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** UmiRNA21I (3,78[2,0–5,28]) и UmiRNA21O (3,78[3,25–3,82]) оказались значительно выше, чем UmiRNA21C (1,15[0,71–1,74]; p=0,0125 и p=0,0069, respectively). Величины UmiRNA21I и UmiRNA21O оказались практически одинаковыми. В почках с ООМ тканевой уровень экспрессии микроРНК-21 был несколько выше, чем в контралатеральном органе (p=0,0926). Выявлена значимая прямая корреляция между KmiRNAI и KmiRNAO (RS=0,770, p=0,0092). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ООМ вызывает специфические изменения в экспрессии, распределении и выведении микроРНК-21. Однако механизмы активации данной микроРНК при почечной патологии и ее роль в развитии почечного тубулоинтерстициального фиброза требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: микроРНК-21, тубулоинтерстициальный фиброз, односторонняя обструкция мочеточника.

ABSTRACT

AIM: to examine the effect of diets with different contents of sodium chloride on blood pressure (BP), remodeling of the myocardium and the parameters of sodium homeostasis in spontaneously hypertensive rats (SHR). **MATERIAL AND METHODS.** We studied two groups of animals. First group received during 2 months diet containing 0.34% NaCl, second – high salt diet (8.0 %) NaCl. The blood pressure (BP) was recorded at the end of the observation period. In serum and in daily urine sodium concentration was determined. The study of morphological changes in the myocardium was performed on the light-optical level. **RESULTS.** The level of BP did not differ between groups, myocardial mass index, left ventricular mass index, sodium concentration in the urine, daily urine volume and sodium excretion were higher in animals fed a diet containing 8% NaCl. In rats from this group increase of cardiomyocytes fibers hypertrophy severity, mild perivascular fibrosis and moderate hypertrophy of smooth muscle cells of the vessel walls were revealed. **CONCLUSION.** Results of the study suggest that the high sodium chloride diet in SHR rats leads to a unique profile of myocardial remodeling, which is not determined exclusively by the increase of blood pressure.

Key words: arterial hypertension, cardiac remodeling, diet, sodium chloride.

Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК (миРНК) – это некодирующие РНК, включающие, в среднем, около 22 пар нуклеотидов. Считается, что эти РНК вовлечены в прогрессирование целого ряда заболеваний [1–6]. Они являются регуляторами экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Более 90% генов у млекопитающих находится под их контролем.

К настоящему времени в геноме человека описано более 2000 миРНК [7–10]. МиРНК-21 довольно обильно экспрессируется и во многих других тканях и клетках человека. Она является наиболее изученной многофункциональной миРНК. Ее ген локализуется в межгенной области хромосомы 17q23,1, размер – 72 пары нуклеотидов, фланкирован белок-кодирующим геном TMEM49. Ген миРНК-21 имеет свой собственный промотор и транскрибируется вне зависимости от TMEM49. МиРНК-21 нокаутные мыши являются жизнеспособными, дают потомство и не имеют отличий в гистологии. Эти данные позволили сделать вывод о том, что миРНК-21 не является обязательным компонентом для нормального развития организма [11].

В настоящее время активно изучается возможное участие миРНК в механизмах развития повреждения почечной ткани при различных заболеваниях. При большинстве поражений почек развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно [12]. Однако на конечном этапе формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые, зачастую, начинают действовать вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что миРНК-21 играет ведущую роль в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации и ренального фиброза [11, 13–15]. Однако сведений о деталях экспрессии миРНК-21 и ее последствиях в таких ситуациях недостаточно.

В связи с этим целью нашей работы было оценить уровень экспрессии миРНК-21 в ткани почек и моче у крыс Wistar с односторонней обструкцией мочеточника (ОМ) – классической моделью экспериментального тубулоинтерстициального фиброза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели тубулоинтерстициального фиброза на фоне ОМ

были использованы самцы крыс Wistar (n=10) массой 230–250 г (питомник «Колтуши» РАН).

Методика выполнения оперативного вмешательства. Под общей анестезией, ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепамом (0,3 мл), внутрибрюшинно выполняли перевязку левого мочеточника. На мочеточник накладывали 2 лигатуры (использовали шелк 2/0 Silkam). Участок мочеточника между лигатурами перерезали. Правую почку (с неповрежденным мочеточником) использовали в качестве контроля [16]. Срок наблюдения составил 14 сут после моделирования ОМ.

Накануне оперативного вмешательства и за сутки до окончания эксперимента у крыс, находящихся в метаболической камере, в течение 24 ч собирали мочу для последующего определения экспрессии миРНК-21 (контрольная порция мочи – UmiRNA21_c и моча из интактной почки – UmiRNA21_i соответственно). При выведении животного из эксперимента у каждой крысы производили забор (с помощью шприца) пробы мочи из лоханки левой почки (моча из почки с обструкцией мочеточника – UmiRNA21_o) и образцов ткани левой (KmiRNA21_o) и правой (KmiRNA21_i) почек для определения экспрессии миРНК-21.

Эксперименты выполняли в соответствии с международными стандартами по работе с лабораторными животными с разрешения этического комитета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Экспрессия миРНК-21 в ткани почек и моче экспериментальных животных определялась при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу 2^{-deltaCt}.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v 6.0» («StatSoft Inc», США). Результаты представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. Для попарного сравнения использовали критерий Вилкоксона для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 14 дней после оперативного вмешательства экспрессия микроРНК значительно повышалась как в моче из интактной почки (UmiRNA21_i: 3,78 [2,0–5,28]), так и в моче из почки с перевязанным мочеточником (UmiRNA21_o: 3,78

Таблица

Матрица корреляций между уровнями относительной экспрессии миРНК-21 в моче и почечной ткани у исследованных животных (Rs)

Коррелируемые показатели	UmiRNA21 _c	UmiRNA21 _i	UmiRNA21 _o	KmiRNA21 _i	KmiRNA21 _o
UmiRNA21 _c	–	–0,067	0,043	–0,213	–0,249
UmiRNA21 _i	–0,067	–	–0,448	–0,236	–0,212
UmiRNA21 _o	0,043	–0,448	–	0,067	0,117
KmiRNA21 _i	–0,213	–0,236	0,067	–	0,770
KmiRNA21 _o	–0,249	–0,212	0,117	0,770	–

Примечание. Статистически значимые коэффициенты выделены жирным шрифтом.

[3,25–3,82]) по сравнению с контрольными показателями (UmiRNA21_o: 1,15 [0,71–1,74], $p=0,012$ и $p=0,006$ соответственно; рис. 1 и 2). Уровни относительной экспрессии миРНК-21 в моче из неповрежденных почек и органов с обструкцией мочеточника на 14-е сутки эксперимента были практически одинаковыми ($p = 0,953$).

В тканях почек с обструкцией мочеточника уровень экспрессии миРНК-21 (19,22 [4,92–

45,25]) был больше, чем в неповрежденном органе (9,38 [0,66–27,86]). Однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,092$).

Была выявлена прямая корреляция между уровнями экспрессии миРНК-21 в тканях почек с обструкцией мочеточника и интактных почках ($R_s = 0,770$, $p=0,009$). Все остальные изученные ассоциации оказались статистически незначимыми (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в моче и почечной ткани крыс с ООМ, как и во многих экспериментальных исследованиях механизмов развития почечного фиброза, выявлялось повышение экспрессии миРНК [13,17]. Более того, в нашей предыдущей работе у пациентов с различными нефропатиями также была обнаружена более высокая мочевого экспрессия миРНК-21, чем у здоровых лиц. При этом у больных с большей выраженностью тубулярной атрофии величина экспрессии миРНК-21 в моче оказалась выше [18].

Установлено, что при повреждении тканей, особенно при инфаркте миокарда [19,20] и остром повреждении почек [21], миРНК-21 является одной из наиболее активируемых. Длительная избыточная активация миРНК-21 ведет к разрастанию соединительной ткани. Этот факт подтвержден в целом ряде моделей сердечного [22], легочного [23] и почечного [15, 24] фиброза. В тоже время, введение олигонуклеотидов – ингибиторов миРНК-21 замедляет процессы фиброобразования тканей [15, 24].

Молекулярные механизмы участия миРНК-21 в развитии фиброза в последние годы активно изучаются. Одним из них является TGF β /Smad-система, которая стимулирует нуклеарный фактор транскрипции NF κ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза

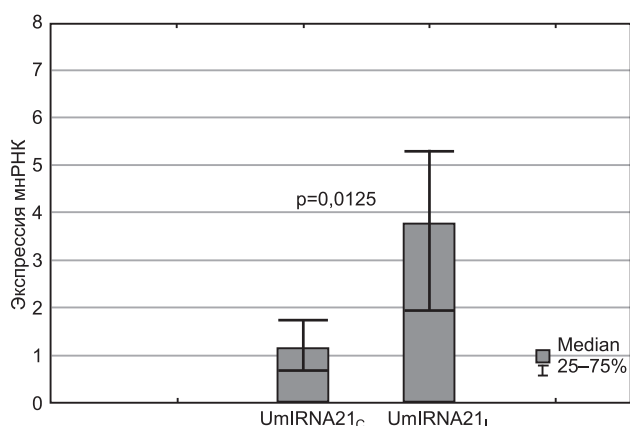


Рис. 1. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из интактной почки.

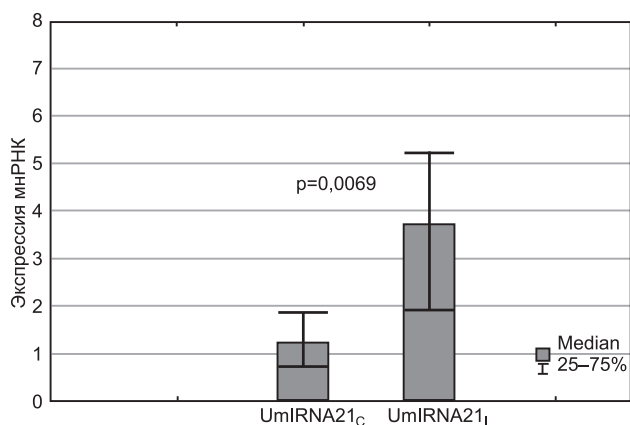


Рис. 2. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из почки с обструкцией мочеточника.

опухолей- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β) [4, 14, 15, 24].

Не вызывает сомнения, что TGF β 1 является ключевым медиатором прогрессирования почечного фиброза [25, 26]. В наших предыдущих работах на крысах с ООМ также было выявлено повышение активности как нуклеарного фактора транскрипции NF κ B, так и TGF β 1 в почечной ткани [4, 27]. TGF β 1 и его изоформы (TGF β 2 и TGF β 3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, и секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного TGF β со своим рецептором приводит к фосфорилированию ряда Smad (Sma and Mad related proteins) белков, а именно, активируемых рецептором Smads (R-Smads). R-Smads затем связываются с так называемым общим Smad-белком (Smad4), образуя гетеродимерный комплекс. Этот комплекс проникает в ядро, где связываясь с SBE-элементами (Smad binding element) промотерных участков генов-мишеней, регулирует транскрипцию. Так, одно исследование показало, что R-Smads в фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов, эпителиальных клетках канальцев связываются с SBE-элементом, расположенном в промоторе гена миРНК-21, запуская таким образом транскрипцию ее предшественников [24, 28]. миРНК-21, в свою очередь, подавляет Smad7, который является ингибитором TGF β /Smad-пути. Возможны также и другие механизмы, при помощи которых миРНК-21 способствует прогрессированию фиброза, например, активация ERK/MAP-киназы [22].

Необходимо отметить, что уровень экспрессии миРНК-21 в моче значимо повышается при нарастании выраженности атрофии канальцев от незначительной до умеренной. При этом в экспериментальных работах показано, что наибольшая экспрессия миРНК-21 характерна для эпителиальных клеток канальцев [15]. Почечный фиброз характеризуется апоптозом и некрозом тубулярных клеток, лейкоцитарной инфильтрацией, пролиферацией тубулоинтерстициальных фибробластов и накоплением интерстициального матрикса [24] и является конечной стадией повреждения почек.

Полученные данные, по крайней мере, не противоречат предположению о том, что ООМ может активировать экспрессию миРНК-21 в почечной ткани, что далее модулирует деятельность миРНК-21-ассоциированных сигнальных путей формирования почечного фиброза. Однако особенностью результатов настоящего исследования является обнаружение того, что односторонняя

перевязка мочеточника приводит к нарастанию экспрессии миРНК-21 в моче не только из поврежденной, но и из интактной контралатеральной почки. При этом уровни такой экспрессии оказываются практически идентичными. Отмечена также тенденция к более высоким значениям активации миРНК-21 в почке с ООМ по сравнению с интактной и статистически значимая прямая связь между этими показателями. Все это позволяет несколько расширить взгляды о механизмах индукции экспрессии миРНК в условиях патологии, но не дает ответа на существенный вопрос: какой механизм лежит в основе усиления экспрессии миРНК-21 в моче, полученной из контралатеральной почки? Возможно, в таких условиях эта миРНК из почки с обструкцией высвобождается в системный кровоток и далее попадает в контралатеральный орган и далее в мочу. Однако, такая интерпретации встречает существенное возражение. Как тогда объяснить отсутствие значимых связей между экспрессией миРНК-21 в почечной ткани и моче? Не исключено, например, что использованное экспериментальное воздействие вообще приводит к усилению экспрессии миРНК-21 на системном уровне за счет неустановленных механизмов. Очевидно, что данные проблемы требуют дополнительного изучения. Тем не менее, стоит иметь в виду, что полученные данные призывают проявить осторожность к использованию мочевой экспрессии миРНК-21, как маркера повреждения почек (почечного фиброза) в клинике. Такая настороженность должна сохраняться, по крайней мере, до тех пор, пока маркерная роль мочевой миРНК-21 не будет четко доказана не только в экспериментальных, но и клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, односторонняя обструкция мочеточника вызывает специфические изменения в экспрессии, распределении и выведении миРНК-21. Однако механизмы активации при почечной патологии данной миРНК и ее роль в развитии почечного тубулоинтерстициального фиброза требуют дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kataoka M, Wang DZ. Non-Coding RNAs Including miRNAs and lncRNAs in Cardiovascular Biology and Disease. *Cells* 2014; 3(3): 883-898
2. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(21): 2177-2187
3. Gharipour M, Sadeghi M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review. *ARYA Atheroscler* 2013;

9(6): 372-376

4. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА и др. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. *Нефрология* 2012; 16(4):75-83 [Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA i dr. Dietarnyi soevyi protein zamedljaet razvitie intersticial'nogo pochechnogo fibroza u kryс s odnostoronnei obstrukciei mochetochnika: vvedenie v nutritivnyu yepigenomiku. *Nefrologija* 2012; 16(4):75-83]

5. Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant Regulation and Function of MicroRNAs in Cancer. *Curr Biol* 2014; 24(16): R762-R776

6. Qingqing W, Qing-Sheng M, Zheng D. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases. *IUBMB Life* 2013; 65(7): 602-614

7. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D152-157

8. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129(7): 1401-1414

9. Sun Y, Koo S, White N et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res* 2004; 32(22): e188

10. Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int* 2012; 81(7): 617-627

11. Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol* 2011; 8(5): 706-713

12. Lan HY. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7(7): 1056-1067

13. Duffield JS, Grafals M, Portilla D. MicroRNAs are potential therapeutic targets in fibrosing kidney disease: lessons from animal models. *Drug Discov Today Dis Models* 2013; 10(3):e127-e135

14. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(4): 410-416

15. Zarjou A, Yang S, Abraham E et al. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(4): F793-F801

16. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Влияние метформина на формирование тубулоинтерстициального фиброза у крыс. *Нефрология* 2014; 19(6): 45-48 [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT i dr. Vlijanie metformina na formirovanie tubulointersticial'nogo fibroza u kryс. *Nefrologija* 2014; 19(6): 45-48]

17. Chung AC, Lan HY. MicroRNAs in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015; 6:50. doi: 10.3389/fphys.2015.00050

18. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014; 18(6): 59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarayskiy MI i dr. Ekspressiya mikroRNK-21 v moche u patsientov s nefropatiyami. *Nefrologiya* 2014; 18(6): 59-63]

19. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2765-2773

20. Shi B, Guo Y, Wang J, Gao W. Altered expression of microRNAs in the myocardium of rats with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10:11

21. Godwin JG, Ge X, Stephan K et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14339-14344

22. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-984

23. Liu G, Friggeri A, Yang Y et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med* 2010; 207: 1589-1597

24. Zhong X, Chung AC, Chen HY et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1668-1681

25. Bottinger EP. TGF- β in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309-320

26. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor- β and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(1):48-56

27. Смирнов АВ, Иванова ГТ, Береснева ОН и др. Экспериментальная модель интерстициального почечного фиброза. *Нефрология* 2009; 13(4): 70-74 [Smirnov AV, Ivanova GT, Beresneva ON i dr. Yeksperimental'naja model' intersticial'nogo pochechnogo fibroza. *Nefrologija* 2009; 13(4): 70-74]

28. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 2008; 454:56-61

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, зав. лабораторией. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812)346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук

199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии, ст. науч. сотр.: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD.

Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6. Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology, senior researcher. Phone: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

Проф. Зарайский Михаил Игоревич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ, лаборатория молекулярной диагностики, зав. лабораторией. Тел.: +7 904-334-37-54, E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Prof. Mikhail I. Zaraiskii, MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 6-8, build. 28, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Scientific and methodological center for molecular medicine, laboratory of molecular diagnostics, head. Phone. +7 904-334-37-54, E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, senior researcher. Phone: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-
исследовательский институт нефрологии, лаборатория кли-
нической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-
39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Marina M. Parastaeva, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of
the Kidney, senior researcher. Phone: (812) 346-39-26, E-mail:
beresnevaolga@list.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-
исследовательский институт нефрологии, заместитель дирек-
тора. Тел.: +7 921 421-18-17, E-mail: prof.kucher@yandex.ru
Prof. Anatoly G. Kucher MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17,

build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Institute of Nephrology, vice-director. Phone: +7 921 421-18-17;
E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17,
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-
исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.:
(812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical, Institute of
Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@
nephrolog.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 15.04.2016 г.

Принята в печать: 30.06.2016 г.