

© И.Г.Каюков, Г.Т.Иванова, М.И.Зарайский, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, А.В.Смирнов, 2017
УДК [616.617-007.272 : 547.963.3]-092

*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

¹Research institute 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: оценить уровень экспрессии микроРНК-21 в ткани почек и моче крыс с односторонней обструкцией мочеточника (ООМ). **МАТЕРИАЛЫ 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 (UmiRNA21_с) и за сутки до окончания эксперимента (UmiRNA21_и), в течение 24 ч. При выведении животного из эксперимента производили забор пробы мочи из лоханки левой почки (UmiRNA21_о) и образцов ткани левой (KmiRNA21_и) и правой (KmiRNA21_о) почек. Экспрессию микроРНК-21 в ткани почек и моче определяли при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу 2^{-deltaCt}. Статистическую обработку проводили с применением критерия Вилкоксона и коэффициента корреляции Спирмена. Результаты представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** UmiRNA21_и (3,78[2,0–5,28]) и UmiRNA21_о (3,78[3,25–3,82]) оказались значимо выше, чем UmiRNA21_с (1,15[0,71–1,74]; p=0,0125 и p=0,0069, respectively). Величины UmiRNA21_и и UmiRNA21_о 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 KmiRNA_и и KmiRNA_о (Rs=0,770, p=0,0092). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ООМ вызывает специфические изменения в экспрессии, распределении и выведении микроРНК-21. Однако механизмы активации при почечной патологии данной микроРНК и ее роль в развитии почечного тубулоинтерстициального фиброза требует дальнейших исследований.

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

ABSTRACT

THE AIM: to estimate the level of expression miRNA-21 in the urine and renal tissue in rats with unilateral ureteral obstruction (UO). **MATERIAL AND METHODS.** UO was induced by ligation of the left ureter in male Wistar rats (n=10). Follow-up period was 14 days after UO modeling. Urine was collected one day before the operation (UmiRNA21_с), and one day before the end of experiment (UmiRNA21_и) during 24 hours. Before releasing animal out of experiment collected urine from left kidney pelvis (UmiRNA21_о) and tissue of left kidney (KmiRNA21_и) and right kidney (KmiRNA21_о). MiRNA-21 expression in kidney tissues and urine was carried out with reaction amplification (RealTime PCR-protocol). Calculation was realized by 2^{-deltaCt} method. Statistical analysis was performed with Wilcoxon test and Spearman correlation coefficient. Results are demonstrated as median [low – upper quartile]. **RESULTS.** UmiRNA21_и (3.78[2.0-5.28]) and UmiRNA21_о (3.78[3.25-3.82]) were significantly higher than UmiRNA21_с (1.15[0.71-1.74]; P=0.0125 and P=0.0069, respectively). UmiRNA21_и and UmiRNA21_о values were practically equal. In kidneys with UO the tissue levels of miRNA21 expression was a higher than in contralateral organ (P=0,0926). Revealed direct correlation between KmiRNA_и and KmiRNA_о (RS=0,770, P=0,0092). **CONCLUSION.** UO can cause specific changes in the expression, distribution and excretion of micro RNA-21 and its role in the development of renal tubulointerstitial fibrosis requires further studies.

Key words: miRNA-21, tubulointerstitial fibrosis, unilateral ureteral obstruction.

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 – 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 находятся под их контролем.

К настоящему времени в геноме человека описано более 2000 миРНК [7]. миРНК обладают специфичностью экспрессии в отношении тканей и типов клеток. Установлено, что для почек специфическими являются миРНК-146а, миРНК-886, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-204, миРНК-215 и миРНК-216, а миРНК-196а/б, миРНК-10а/б, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200а, миРНК-30а-е, миРНК-872 и миРНК-21 – высокоспецифичными [8–10]. При этом 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 ТМЕМ49. Ген миРНК-21 имеет свой собственный промотор и транскрибируется вне зависимости от ТМЕМ49. 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/золазепам (0,3 мл) внутривенно 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}.

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10.0 for Windows). Использовали критерий Вилкоксона и коэффициент корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости соответствовал p<0,05. Результаты исследования представлены как медиана [нижний – верхний квартиль].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 14 дней после оперативного вмешательства экспрессия микроРНК значительно повыша-

Таблица

Матрица корреляций между уровнями относительной экспрессии миРНК-21 в моче и почечной ткани у исследованных животных. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимые коэффициенты выделены жирным шрифтом

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	–

лась 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 [3,25–3,82]) по сравнению с контрольными показателями (UmiRNA21_c: 1,15 [0,71–1,74], $p = 0,0125$ и $p = 0,0069$ соответственно; рис. 1, 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 орга-

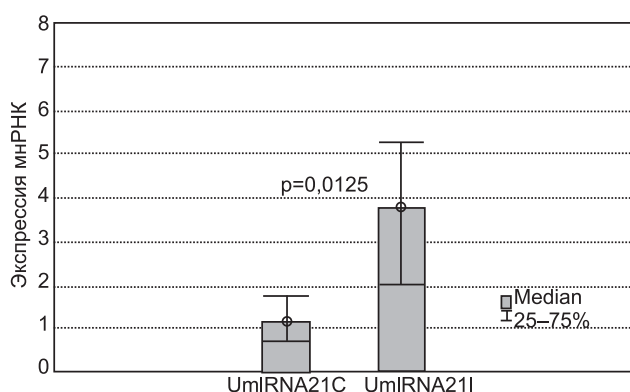


Рис. 1. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из интактной почки.

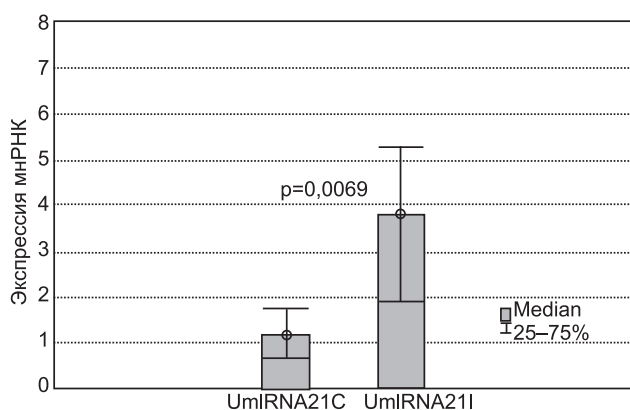


Рис. 2. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из почки с обструкцией мочеточника.

не (9,38 [0,66–27,86]). Однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,0926$).

Была выявлена прямая корреляция между уровнями экспрессии миРНК-21 в тканях почек с обструкцией мочеточника и интактных почках ($R_s = 0,770$, $p = 0,0092$).

Все остальные изученные ассоциации оказались статистически не значимыми (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 то же время, введение олионуклеотидов – ингибиторов миРНК-21 замедляет процессы фиброобразования тканей [15, 24].

Молекулярные механизмы, через которые миРНК-21 приводит к развитию фиброза, в последние годы активно изучаются. Одним из таких механизмов 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 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 NFκB, так и TGFβ1 в почечной ткани [4, 27]. TGFβ1 и его изоформы (TGFβ2 и TGFβ3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, и секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного TGFβ 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 (Smad 4), 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 Smad 7, который является ингибитором TGFβ/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 повреж-

денной, но и из интактной контралатеральной почки. При этом уровни такой экспрессии оказываются практически идентичными. Отмечены 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 в мочу. Однако такая интерпретация встречает существенное препятствие. 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 осторожность 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 obstrukcii mochetochnika: vedenie v nutritivnuyu 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. Kumarwamy 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, Agarwal A 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 patientsov s nefropatijami. *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-beta 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, заведующий. 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. Тел.: (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) 3280701, 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.: +7904-334-37-54, 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: +7904-334-37-54, 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 клини-
ческой 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.: +7921-421-18-17, 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: +7921-421-18-17;
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: 18.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.