

© О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, В.В.Белянин, Н.В.Бучнева, Л.Н.Ландарь, С.В.Сердюк, 2017
УДК [616.61-008.64-036.12 : 616.612-001] : 575.17

О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ NGAL, KIM-1, L-FABP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

O.B. Kuzmin, V.V. Zhezha, V.V. Belaynin, N.V. Buchneva, L.N. Landar, S.V. Serdyuk

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF RENAL TUBULAR INJURY BIOMARKERS NGAL, KIM-1, L-FABP IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре обобщаются данные о диагностической и прогностической ценности биомаркеров повреждения почек NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почки-1) и L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) у пациентов с ХБП. Наиболее изученным из них является NGAL, прирост содержания которого в моче отражает тяжесть течения ХБП. Повышенный уровень NGAL мочи рассматривается также как прогностический критерий, который позволяет выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания. Повышенный уровень KIM-1 мочи у больных с ХСН позволяет выявлять лиц с тубулоинтерстициальным повреждением почек, имеющим неблагоприятное прогностическое значение, и оценивать у них риски общей смертности и повторной госпитализации по поводу ХСН. Данные, полученные в больших популяциях больных СД 1 и 2 типов с ХБП, показывают, что высокое содержание L-FABP в моче связано с повышенным риском прогрессирования диабетической нефропатии. Высокий уровень этого биомаркера в моче у больных СД 2 типа с С1–2 стадиями ХБП является также неблагоприятным прогностическим маркером повышенного риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений. Диагностическая и прогностическая ценность KIM-1 и L-FABP мочи у больных ХБП разной степени тяжести изучена недостаточно и нуждается в дополнительных клинических исследованиях.

Ключевые слова: биомаркеры NGAL, KIM-1, L-FABP, хроническая болезнь почек, диагноз, прогноз.

ABSTRACT

The review summarized data on the diagnostic and prognostic value of biomarkers of kidney injury NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule-1) and L-FABP (liver type fatty acid-binding protein) in patients with CKD. The most studied of these is NGAL, increase of its level in urine reflects the severity of CKD. Elevated levels of urinary NGAL evaluated also as a prognostic criterion which allows identifying patients with high risk of unfavorable course of disease. Elevated levels of urinary KIM-1 in patients with CHF can detect individuals with tubulointerstitial kidney injury, having an adverse prognostic value, and to assess their risk of death or rehospitalization about CHF. Data obtained in large populations of patients with diabetes type 1 and 2 with CKD show that high levels of urinary L-FABP is associated with an increased risk of diabetic nephropathy progression. High levels of this biomarker in urine of patients with diabetes type 2 and stage 1-2 CKD is also unfavorable prognostic marker of increased risk of coronary heart disease and other cardiovascular complications. In general, diagnostic and prognostic value of urine KIM-1 and L-FABP in CKD patients with varying severity poorly understood and needs further clinical studies.

Key words: biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP, chronic kidney disease, diagnosis, prognosis.

Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7.
Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра
фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

В последнее время для раннего выявления больных с острым повреждением почек (ОПП) широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев (ПК) в ответ на различные повреждающие стимулы, поступают в просвет нефрона и выделяются с мочой. Наиболее чувствительными из них оказались NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1; молекула повреждения почек-1) и L-FABP (Renal Liver-Type Fatty Acid Binding Protein; печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты). При ишемическом, воспалительном и других острых повреждениях почечной ткани гены этих белков быстро экспрессируются в поврежденных клетках почечных канальцев и в течение ближайших 6–12 ч вызывают резкий прирост их синтеза с многократным увеличением выделения с мочой еще до повышения уровня креатинина в крови [1]. Недавно рабочая группа ADQI и эксперты, подготовившие Национальные рекомендации по диагностике, профилактике и терапии ОПП 2016 г., включила NGAL, KIM-1, L-FABP и IL-18 (интерлейкин-18) в перечень биомаркеров, выявление которых в моче рекомендуется для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП [2, 3].

В настоящем обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению диагностической и прогностической ценности определения в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и L-FABP у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NGAL (липокалин 2) представляет собой небольшой гликолизированный белок из семейства липокалинов массой 25 кДа, ген которого на постоянно низком уровне экспрессирован в нейтрофилах, гепатоцитах, клетках проксимальных и дистальных почечных канальцев, трахее, легких и других тканей. В обычных условиях белок циркулирует в плазме крови в небольшой концентрации, легко фильтруется в клубочках, почти полностью реабсорбируется в ПК мегалин-зависимым путем, поэтому определяется в моче в незначительном количестве. При ишемическом, воспалительном или других вариантах ОПП ген NGAL быстро экспрессируется в клетках ПК, дистальных сегментах нефрона и спустя 3–6 ч отмечается резкий прирост синтеза белка с увеличением его выделения с мочой

в 25–1000 раз. Избыточной потере белка с мочой способствует также нарушение его реабсорбции в ПК, возникающее в ответ на повреждение этого отдела нефрона и окружающей интерстициальной ткани [4, 5]. В связи с тем, что NGAL стимулирует пролиферацию клеток, препятствует синтезу проапоптотических белков и обладает противомикробным действием, предполагается, что в условиях ОПП быстрое увеличение синтеза NGAL в ПК и других сегментах нефрона одним из проявления протекторных внутриклеточных процессов [6, 7].

Повышение содержания NGAL в моче, обусловленное повреждением ПК, характерно и для большинства пациентов с ХБП. Сейчас появились сведения о том, что длительная экспрессия гена NGAL в клетках ПК может прямо участвовать в прогрессировании повреждения почек при ХБП, включаясь в патологические сигнальные пути, которые вызывают развитие тубулоинтерстициального фиброза. Ряд данных указывают на то, что белок NGAL является промежуточным эффекторным пептидом во внутриклеточном каскаде, опосредующем профибротическое действие EGF (Epidermal Growth Factor; эпидермальный фактор роста) и индуцируемого им в клетках канальцевого эпителия ядерного транскрипционного фактора HIF-1 α (HypoxiaInducible Factor-1 α) [8, 9]. NGAL, синтезируемый поврежденными клетками почечных канальцев, поступает в кровь в небольших количествах, поэтому увеличение его содержания в моче рассматривается как специфический маркер канальцевого повреждения почек, который рекомендуется для раннего выявления и дальнейшего мониторинга ОПП различного происхождения [2, 3]. Повышенный при ОПП и ХБП уровень NGAL в плазме крови коррелирует с приростом его концентрации в моче, но не отражает истинного повреждения почек, так как значительная его часть поступает из экстраренальных источников.

В последнее время выполнены ряд клинических исследований, в которых анализировали возможность использования NGAL мочи как маркера канальцевого повреждения почек для диагностики ХБП, прогноза ее дальнейшего прогрессирования и оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющих в этой популяции больных важное прогностическое значение.

В одном из таких исследований участвовали 240 пациентов с ХБП разной степени тяжести, которые были разделены на 6 групп в соответствии с классификацией KDIGO, включая С3а и С3б стадии ХБП. Среднее содержание NGAL в моче больных с С1 стадией ХБП составило 19,0 мкг/л

и постепенно нарастало, достигая максимальных значений 99,5 и 619,5 мкг/л соответственно у лиц с С4 и С5 стадиями заболевания. Были выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между исходной концентрацией NGAL в моче, величиной СКФ ($r = -0,633$, $p < 0,001$), содержанием в моче β_2 -макроглобулина ($r = 0,715$, $p < 0,01$) и отношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,728$, $p < 0,01$). Пороговое значение NGAL мочи для больных с С2 стадией ХБП составило 82,5, С3а стадии – 100,5, С3б стадии – 165,5, С4 стадии – 254,5 и С5 стадии заболевания – 316,5 мкг/л ($p < 0,001$). Аналогичным образом были определены пороговые величины для 4 групп пациентов, разделенных по уровню альбуминурии: оптимальная – 37,1 мкг/л, незначительно повышенная – 107,0 мкг/л ($p = 0,259$), высокая – 290,4 мкг/л ($p = 0,032$) и очень высокая – 905,7 мкг/л ($p = 0,001$). Дополнительные расчеты подтвердили высокую специфичность пороговых значений NGAL мочи как вспомогательных критериев для стратификации ХБП по стадиям заболевания [10].

В исследовании, включавшем 96 больных с ХБП С2–С4 стадий, оценивали прогностическую значимость NGAL для оценки рисков, связанных с прогрессирующей потерей функции почек. Пациенты имели среднее значение СКФ 41,8 мл/мин/1,73 м², уровень сывороточного креатинина 2,83 мг/дл (250,4 мкмоль/л) и альбуминурию А3 на уровне 450,6 мг/24 ч. Содержание NGAL в моче составило 195,6 нг/мл. Скорость прогрессирования ХБП оценивали по удвоению исходной концентрации креатинина сыворотки крови и трансформации ХБП в терминальную стадию заболевания. К концу наблюдения, медиана которого соответствовала 18,5 мес, конечной точки достигли 31% больных, у которых содержание NGAL в моче к этому времени возросло, в среднем, до 352,4 нг/мл ($p = 0,005$). Расчеты показали, что прирост исходной концентрации NGAL мочи на 10 нг/мл сопровождается увеличением риска достижения конечной точки на 3% независимо от уровня СКФ и возраста пациентов ($p = 0,0005$) [11].

Похожие данные были получены и в более крупном обсервационном наблюдении, включавшем 158 больных с ХБП С3–С4 стадий с исходным средним значением СКФ 32 мл/мин/1,73 м², умеренным уровнем протеинурии (отношение белок/креатинин мочи 28 мг/ммоль) и содержанием NGAL в моче 72 мкг/л (18 мкг/ммоль креатинина). Первичная конечная точка – общая смертность в течение 2 лет или прогрессирование ХБП в терминальную стадию, вторичная конечная точка – темп

снижения СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в течение 1 года. К концу наблюдения, медиана которого составила 1477 дней, 40 больных достигли первичной конечной точки (20 из них умерли), 37 пациентов – вторичной конечной точки. В этой группе больных отмечено достоверное увеличение концентрации NGAL в моче, в среднем, до 187 мкг/л (30 мкг/ммоль креатинина). Исходное значение отношения NGAL/креатинин мочи было, независимо от других факторов, взаимосвязано с увеличением риска смерти больных и перехода их в конечную стадию заболевания в 1,28 раза ($p = 0,036$) и увеличением риска снижения СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в течение 1 года в 1,47 раза ($p = 0,022$) [12].

Самой крупной работой, посвященной выяснению прогностической ценности NGAL мочи, как маркера повышенного риска потери функции почек, стал фрагмент 5-летнего когортного исследования CRIS, из 3939 участников которого были выделены 3386 больных с С2–С4 стадиями ХБП. Исходное значение СКФ составляло 42,4 мл/мин/1,73 м², сывороточный креатинин 1,9 мг/дл (168,3 мкмоль/л) и средняя потеря белка с мочой 0,2 г/24 ч. У всех пациентов определяли концентрацию NGAL в моче и анализировали взаимосвязь ее исходных значений с суммарной конечной точкой, включавшей 2-кратное снижение СКФ или переход заболевания в терминальную стадию. По величине NGAL мочи больные были разделены на 5 групп с минимальным значением этого показателя 6,9 нг/мл и максимальным его уровнем $> 49,5$ нг/мл. За 3,2 года наблюдения исходной конечной точки достигли 689 человек. После учета СКФ, потери белка с мочой и других основных факторов риска прогрессирования ХБП относительный риск достижения конечной точки в 5-й группе больных оказался в 1,7 раза выше, чем в группе лиц с минимальными исходными значениями NGAL мочи ($p = 0,006$). Наиболее тесная связь между содержанием NGAL в моче и повышенным риском прогрессирования ХБП была выявлена в первые 2 года наблюдения. Вместе с тем, включение NGAL мочи в расчетную модель реклассификации, позволяющей оценить вероятность улучшения прогноза неблагоприятного течения заболевания, показало, что этот показатель недостоверно возрастает всего лишь на 24,7% [13].

В других работах выясняли, может ли исходное высокое содержание NGAL в моче больных ХБП быть прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания и/или рисков развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

В одно из первых таких исследований были

включены 443 пациента с ХБП С3-4 стадий разной этиологии со средним уровнем СКФ 32,3 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией А3 (отношение белок/креатинин мочи 680 мг/г). Среди них 132 участника имели сахарный диабет 2-го типа. Клинические исходы оценивали по показателю общей смертности, переходу ХБП в терминальную стадию заболевания и суммарному показателю, включавшему основные сердечно-сосудистые исходы (инфаркт миокарда и другие проявления ИБС, инсульты, нарушения периферического кровообращения и др.). Полученные результаты подтвердили данные о тесной связи содержания NGAL в моче с уровнем СКФ, отношением белок/креатинин мочи и гемоглобином крови. В группе больных с максимальными исходными значениями отношения NGAL/креатинин мочи риск прогрессирования ХБП в конечную стадию заболевания, по сравнению с лицами с наименьшим приростом этого показателя, составил 3,44 раза ($p = 0,004$). В этой же группе пациентов не выявлено связи между отношением NGAL/креатинин мочи и общей смертностью больных, в то время как риск достижения суммарной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистые исходы, хотя и возрос в 2,21 раза, однако этот прирост не был достоверным ($p = 0,08$) [14].

В другом проспективном исследовании участвовали 404 пациента с преддиализной ХБП разной степени тяжести, исходной альбуминурией и отношением NGAL/креатинин мочи, медиана которых составляла 351 мг/г креатинина и 61,8 мкг/г креатинина соответственно. По исходному уровню NGAL/креатинин мочи больные были разделены на 4 группы, у которых сердечно-сосудистые исходы оценивались по суммарному показателю, включавшему смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром, госпитализацию по поводу ХСН, инсульты и разрыв аорты. За период наблюдения, продолжавшегося, в среднем, 33 мес указанные события зарегистрированы у 77 пациентов. В результате было установлено, что суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, адаптированный к полу, возрасту, уровню СКФ, отношению альбумин/креатинин мочи, С-реактивному белку и гемоглобину крови, достоверно увеличивается у больных по мере повышения исходной концентрации NGAL в моче, достигая максимальных значений в группе лиц с наибольшим приростом этого показателя. Риск достижения суммарной конечной точки в этой группе пациентов оказался в 3,27 раза выше по сравнению с лицами, имевшими минимальное исходное отношение NGAL/креатинин мочи ($p = 0,026$) [15].

Наиболее крупной работой, в которой оценивалась прогностическая значимость NGAL мочи, как маркера повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, стал еще один фрагмент исследования CRIS, включавшего 3386 больных с ХБП различного происхождения с СКФ 20–70 мл/1,73 м² и альбуминурией разной степени тяжести. Медиана исходного содержания NGAL в моче составляла 17,2 нг/мл. Целью исследования было выявление связи между исходными значениями NGAL мочи, общей смертностью и отдельными сердечно-сосудистыми исходами (ХСН, инфаркт миокарда и другие события, связанные с ИБС, инсульты и заболевания периферических артерий). К концу наблюдения, медиана которого составляла 3,2 года, было зарегистрировано 522 смертельных случая, 428 исходов в ХСН и 361 событие, обусловленное атеросклеротическим ишемическим повреждением миокарда. После адаптации расчетных данных к уровню СКФ, альбуминурии и другим основным факторам сердечно-сосудистого риска выяснилось, что исходный уровень NGAL мочи, превышающий 49,5 нг/мл, ассоциируется с увеличением в 1,83 раза риска инфаркта миокарда и других атеросклеротических ишемических осложнений, но не связан с общей смертностью или исходом в ХСН [16].

Результаты этих исследований дают основание полагать, что исходный повышенный уровень NGAL мочи, коррелирующий с величиной СКФ, содержанием креатинина в сыворотке крови и потерей белка с мочой, может быть вспомогательным показателем, отражающим тяжесть ХБП. К настоящему времени определены пороговые значения концентраций этого биомаркера в моче, соответствующие С2–5 стадиям ХБП, которые рекомендуется использовать как дополнительные критерии для стратификации ХБП по стадиям заболевания [10]. Однако эти данные получены в небольшой группе больных с ХБП и должны быть подтверждены в других более крупных клинических исследованиях. Результаты длительных наблюдений показывают также, что повышенный уровень NGAL мочи может быть прогностическим маркером, который позволяет выявлять среди больных с ХБП лиц с высоким риском неблагоприятного течения заболевания [14, 17]. Использование этого маркера как прогностического критерия повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП представляется достаточно ограниченным, так как в крупномасштабном исследовании CRIS высокий уровень NGAL мочи достоверно ассоциировался только с повышенным риском развития

инфаркта миокарда и других клинических проявлений ИБС [16].

Молекула повреждения почек-1

Молекула повреждения почек (Kidney Injury Molecule-1; KIM-1) мочи является растворимой формой внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного гликопротеина 1 типа, который локализован преимущественно в люменальных мембранах клеток ПК. Предполагается, что KIM-1 выполняет функцию фосфатидилсеринового рецептора, который распознает клетки, подвергшиеся некрозу или апоптозу, и направляет их в лизосомы, поддерживая тем самым фагоцитарный фенотип клеток канальцевого эпителия [18]. В канальцевых клетках KIM-1 функционирует также как рецептор, участвующий в окислении различных липопротеидов и, следовательно, включается в процессы обезвреживания веществ, обладающих иммуномодулирующими и токсическими свойствами [19].

ОПП ишемической или иной природы вызывает в дедифференцированных клетках ПК быструю экспрессию гена KIM-1, избыточное накопление белка с последующим отщеплением матриксными металлопротеиназами его внешнего домена массой 90 кДа, который поступает в канальцевую жидкость и специфически отражает тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани. Концентрация KIM-1 в моче возрастает спустя 6 ч после ОПП и быстро увеличивается в течение ближайших 24 ч, включаясь в механизм, защищающий почки от острого повреждения [20, 21]. Длительная экспрессия KIM-1 в клетках ПК трансгенных мышей, напротив, вызывает хроническое воспаление и интерстициальный фиброз почечной ткани, который сопровождается протеинурией, анемией, гиперфосфатемией, артериальной гипертензией и гипертрофией сердца, т.е. симптомами, характерными для гипертензивной нефропатии [22]. Не исключено поэтому, что экспрессия гена KIM-1 в клетках ПК, выявляемая у больных с ХБП при биопсии почек в зоне тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [23, 24], прямо вовлекается в патологические механизмы, вызывающие повреждение ПК и окружающей их соединительной ткани.

Клинические исследования, посвященные выяснению диагностической и прогностической ценности KIM-1 мочи у больных с ХБП, ограничиваются пока небольшими клиническими наблюдениями. В одном из них участвовали 34 гипертензивных больных недиабетической ХБП с уровнем потери белка с мочой 3,8 г/24 ч, которые в течение 6 нед получали антагонист АТ₁-рецепторов лозар-

тан или его комбинацию с гидрохлортиазидом. В качестве показателя использовалась суточная потеря KIM-1 с мочой, которая, в среднем, составляла 1706 нг/24 ч против 74 нг/24 ч у здоровых лиц. Краткосрочная терапия лозартаном пациентов, получавших диету с низким содержанием соли, сопровождалась уменьшением выделения KIM-1 с мочой, в среднем, до 921 нг/24 ч ($p = 0,008$). При комбинации этого препарата с гидрохлортиазидом наблюдался еще более выраженный лечебный эффект со снижением суточной экскреции биомаркера до 743 нанограмм/24 ч ($p = 0,001$). Уменьшение выделения KIM-1 с мочой не коррелировало при этом со сдвигами АД или величиной СКФ, но шло параллельно снижению уровня протеинурии ($r = 0,523$, $p < 0,001$) [25].

В другой работе выясняли взаимосвязь легкой IgA-нефропатии с изменением отношения KIM-1/креатинин мочи. В это исследование были включены 51 нормотензивный больной со средним уровнем СКФ 101,2 мл/мин/1,73 м², концентрацией креатинина в сыворотке крови 74,7 мкмоль/л и потерей белка с мочой 0,56 г/24 ч. У 18 пациентов было обнаружено повышенное содержание KIM-1 в моче, в среднем, до 0,42 против 0,27 нг/мг креатинина у лиц контрольной группы ($p = 0,046$). Между повышенной концентрацией KIM-1 в моче и выраженностью атрофического интерстициального фиброза почечной ткани, окружающей ПК, была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь [24].

В еще одном исследовании участвовали 65 больных с подтвержденной биопсией IgA-нефропатией, которые имели исходную СКФ на уровне 50 мл/мин/1,73 м², содержание креатинина в сыворотке крови 142 мкмоль/л и альбуминурию 2,39 г/24 ч. Цель исследования – сравнительная оценка KIM-1 и NGAL мочи как маркеров повышенного риска перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Исходное выделение этих биомаркеров с мочой составляло 1,7 и 47 нг/мин соответственно и значительно превышало аналогичные показатели у здоровых лиц. Уровень KIM-1 и NGAL мочи прямо коррелировал с величиной альбуминурии ($r = 0,40$ и $r = 0,35$ соответственно, $p < 0,01$), но не с уровнем СКФ или концентрацией креатинина в сыворотке крови. К концу наблюдения, которое продолжалось около 75 мес, зафиксировано 25 больных с исходом в конечную стадию ХБП. После адаптации ко всем основным факторам риска прогрессирования ХБП относительный риск достижения этой конечной точки в группе лиц с повышенной экскрецией KIM-1 с

мочой оказался выше на 21,7% ($p < 0,05$), в то время как прирост этого показателя для NGAL мочи был недостоверным [26].

Дополнительные сведения о прогностической ценности KIM-1 были получены при сравнительном изучении этого и других биомаркеров мочи у больных с систолической ХСН с легкой дисфункцией почек. В этих исследованиях, помимо NGAL, в качестве одного из лабораторных тестов использовалось определение в моче активности лизосомального фермента N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидазы (NAG), которая также является специфическим маркером раннего, субклинического повреждения ПК и окружающей их соединительной ткани.

В одном из них участвовали 150 больных с ХСН I–IV ФК NYHA, большинство из которых имели С2 стадию ХБП (средние уровни креатинина сыворотки крови 98 мкмоль/л и СКФ 70 мл/мин/1,73 м²) и отношение альбумин/креатинин мочи 23 мг/г креатинина. Исходное значение KIM-1 мочи составило 1100 нг/г креатинина и в два раза превышало аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,001$). Достоверных сдвигов в содержании NGAL и активности NAG в моче выявлено не было. К концу наблюдения, медиана которого составляла 742 дня, от различных причин умерли 21 пациент. Расчеты показали, что исходное высокое содержание KIM-1 в моче является прогностическим показателем повышенного риска в этой категории больных не только для общей смертности ($p = 0,008$), но и для достижения суммарной конечной точки, включавшей общую смертность и повторные госпитализации по поводу ХСН ($p = 0,02$) [27].

Похожие данные были получены и в одном из фрагментов проспективного исследования GISSI-HF, в которое были включены 2131 больной с ХСН II–IV ФК NYHA. Более 65% из них имели легкую дисфункцию почек, соответствующую С1–2 стадиям ХБП. Средние значения сывороточного креатинина и СКФ составили 104 мкмоль/л и 68 мл/мин/1,73 м² соответственно и существенно не изменялись в течение всего периода наблюдения. Исходные показатели KIM-1, NGAL и NAG мочи составляли 1939 нг/г креатинина, 36 мкг/г креатинина и 13,7 U/г креатинина соответственно и были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Полученные данные показали, что между активностью NAG, содержанием в моче KIM-1 или NGAL и суммарной конечной точкой, включавшей общую смертность и госпитализацию по поводу ХСН, существует тесная связь. В результате установлено, что у больных с ХСН с легкой дисфункцией почек увеличение исходной активности NAG в моче, по-

вышение содержания в ней KIM-1 или NGAL в пересчете на 1 Log прироста сопровождается достоверным увеличением риска достижения конечной точки в 1,22, 1,13 и 1,10 раза соответственно [28].

Результаты исследований, выполненные в небольших группах больных с ХБП, не позволяют пока оценить диагностические и прогностические возможности KIM-1, хотя первоначальные данные, полученные у лиц с выраженной IgA-нефропатией, говорят о наличии связи между исходным повышением ее содержания в моче и увеличением риска перехода в конечную стадию заболевания [26]. Вместе с тем, очевидно, что определение KIM-1 в моче может быть использовано как диагностический тест для раннего выявления у больных с ХСН с легкой дисфункцией почек тубулоинтерстициального повреждения, которое в этой категории пациентов имеет неблагоприятное прогностическое значение [29, 30].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (Liver-type fatty acid binding protein; L-FABP), является небольшим белком массой 14 кДа, который, в отличие от почек грызунов, специфически экспрессирован в цитоплазме клеток ПК человека. Его основная функция – связывание, транспорт в митохондрии или пероксисомы жирных кислот, фильтрующихся в клубочках, и включение их в процессы бета-окисления липидов. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-FABP гиперэкспрессируется в ПК с увеличением выделения с мочой при различных ситуациях, связанных с тубулоинтерстициальным повреждением: массивная протеинурия, выраженная гипергликемия, солечувствительная артериальная гипертензия, ишемическое или токсическое повреждение почек. Потеря L-FABP с мочой возрастает спустя 8 ч после ишемического повреждения и тесно коррелирует со степенью тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани [31, 32]. Поскольку белок препятствует избыточной продукции O_2^- , других кислородных радикалов и ослабляет повреждение канальцевых клеток при нефропатиях, обусловленных гиперактивностью почечной тканевой РАС, предполагается, что в этих ситуациях L-FABP включается в механизм, защищающий ПК от повреждающего действия оксидативного стресса [33, 34].

К настоящему времени получены первоначальные сведения о применении L-FABP для мониторинга больных с ХБП недиабетического происхождения. В ряде небольших исследований уста-

новлено, что содержание L-FABP в моче таких пациентов не только многократно превышает соответствующие показатели у здоровых лиц, но и колеблется в зависимости от тяжести заболевания, достигая 115,0 мкг/г креатинина в группе больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [35, 36]. В других работах L-FABP мочи изучался как возможный клинический маркер повышенного риска неблагоприятного течения ХБП. В одном из таких исследований участвовали 48 больных с ХБП разной степени тяжести, которые спустя 1 год наблюдения с учетом динамики концентрации креатинина в сыворотке крови ретроспективно были разделены на группы с прогрессирующим и не прогрессирующим течением заболевания. В результате оказалось, что исходные значения L-FABP мочи в первой группе пациентов значительно превышали показатели второй группы, составляя, в среднем, 111,5 и 53,0 мкг/г креатинина ($p < 0,001$) соответственно. Между содержанием L-FABP в моче и прогрессированием ХБП в течение 1 года выявлена корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$) [37]. В другое исследование, продолжавшееся около 5 лет, были включены 123 больных с хроническим гломерулонефритом, у которых исходное содержание L-FABP в моче составляло 76,6 мкг/г креатинина. Величина концентрации L-FABP в моче тесно коррелировала с потерей белка с мочой ($r = 0,501$, $p < 0,01$) и содержанием креатинина в сыворотке крови ($r = 0,601$, $p < 0,01$). Проведенные расчеты показали, что уровень L-FABP мочи, превышающий 76,6 мкг/г креатинина, можно рассматривать как чувствительный фактор повышенного риска ускоренной потери почечной функции [38].

Недавно опубликованы результаты исследования, в котором выяснялось прогностическое значение L-FABP мочи как потенциального маркера повышенного риска ускоренного перехода с ХБП в конечную стадию заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений у 244 больных ХБП преимущественно недиабетического происхождения. К концу наблюдения, медиана которого составляла 3,8 года, у 15,8% пациентов были выявлены исходы первичной конечной точки, включавшие первые проявления фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, реваскуляризация коронарных артерий) или начало диализа. По данным мультивариантного регрессивного анализа, у больных, имеющих высокий начальный уровень L-FABP мочи, риск достижения первичной конечной точки, адаптированный к основным факторам риска прогрессирования ХБП и сердечно-

сосудистых осложнений, включая сахарный диабет (СД), возрастает в 1,341 раза ($p = 0,049$) [39].

Значительно больше работ посвящено выяснению диагностической и прогностической ценности L-FABP у больных СД 1 и 2 типов, осложненным диабетической нефропатией. В одном из них участвовали 2246 пациентов с СД 1 типа, которые по уровню альбуминурии были разделены на 3 группы: < 30 мг/24 ч ($n = 1549$), 30–300 мг/24 ч ($n = 334$) и ≥ 300 мг/24 ч ($n = 363$). Содержание L-FABP мочи в каждой группе составляло 0,039, 0,091 и 0,504 мкг/мкмоль креатинина соответственно и было значительно выше, чем у здоровых лиц (0,014 мкг/мкмоль креатинина). Величина СКФ в первой группе существенно не отличалась от контрольных значений, но в группах больных с альбуминурией A2 и A3 была снижена, в среднем, до 90,0 и 60,0 мл/мин/1,73 м² соответственно. Мультивариантный анализ, проведенный спустя 5,8 года наблюдения, показал, что исходное высокое содержание L-FABP в моче позволяет не только выявлять повреждение ПК у больных СД 1 типа с потерей белка < 30 мг/24 ч, но и оценить риски прогрессирования диабетической нефропатии в конкретных группах больных. При наличии указанных концентраций L-FABP в моче риск перехода незначительной альбуминурии в альбуминурию A2 возрастает в 3,22 раза ($p = 0,0002$), а риск прогрессирования альбуминурии A2 в очень высокую альбуминурию – в 1,40 раза ($p = 0,062$). Однако добавление L-FABP в расчеты к потере альбуминов с мочой не улучшает у таких пациентов прогноз прогрессирования ХБП при использовании в качестве прогностического маркера одной альбуминурии [40].

Наиболее крупным исследованием, посвященным клинической оценке L-FABP у больных СД 2 типа, стала работа, в которую были включены 618 лиц с C1–2 стадиями ХБП и незначительной потерей альбуминов с мочой. По величине исходных значений концентраций L-FABP мочи пациенты были разделены на 3 группы: $\leq 5,0$, 5,0–9,5 и $> 9,5$ мкг/г креатинина, в которой содержание биомаркера в моче составило 14,2 мкг/г креатинина. Клинические исходы после 12 лет наблюдения оценивались по суммарной первичной (гемодиализ, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульты, болезнь периферических сосудов) и вторичной конечной точкам (снижение исходной СКФ на 50% и прогрессирование ХБП в C4 стадию). За это время было отмечено 103 случая первичных конечных исходов. В группе больных с максимальным уровнем L-FABP в моче адаптированный риск достижения первичной конечной точки по сравнению

с группой пациентов с концентрацией L-FABP в моче $\leq 5,0$ мкг/г креатинина оказался достоверно выше в 1,93 раза. Одновременно у таких больных риск снижения СКФ на 50% или прогрессирования ХБП в С4 стадию в течение ближайших 12 лет возрастает в 2,43 и 3,53 раза соответственно [41].

Результаты крупных клинических исследований с участием больных СД 1 и 2 типов с ХБП разной степени тяжести подтверждают, что L-FABP мочи может использоваться как дополнительный маркер, позволяющий выявлять среди них лиц с повышенным риском ускоренного прогрессирования диабетической нефропатии. Высокий исходный уровень L-FABP мочи у больных СД 2 типа с С1–2 стадиями ХБП является неблагоприятным прогностическим признаком повышенного риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений в этой популяции пациентов. Данные, полученные в небольших группах больных с ХБП недиабетического происхождения, предполагают, что избыточный уровень L-FABP мочи также может быть маркером повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и более быстрого перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Однако для более точной оценки диагностической и прогностической ценности определения содержания L-FABP в моче в этой категории пациентов необходимы дополнительные клинические исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coca SG, Valavathy R, Concabo J et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73 (10): 1008-1016 doi: 10.1038/sj.ki.5002729
2. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 13-29 doi: 10.1059/000349963
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. *Нефрология* 2016; 20 (1): 79-104 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH i dr. Natsionalnyye rekomendatsii. Ostroye povrezhdeniye pochek: Osnovnyye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Nefrologiya* 2016; 20 (1): 79-104]
4. Paragas N, Qiu A, Zhang Q et al. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney injury in real time. *Nature Medicine* 2011; 17 (2): 216-222 doi: 10.1038/nm.2290
5. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflects damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney Int* 2009; 75 (3): 285-294 doi: 10.1038/ki.2008.499
6. Zang XJ, An SX, Feng Z et al. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Genet Mol Res* 2014; 13 (4): 8740-8748 doi: 10.4238/2014.October.27.15
7. Viau A, Karoui KE, Laouari D. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and human. *J Clin Invest* 2010; 120 (11): 4065-4076 doi: 10.1172/JC142004
8. Singer E, Marko L, Paragas N et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical implications. *Acta Physiol (Oxf.)* 2013; 207 (4): 663-672 doi: 10.1111/al-pha.12054
9. Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers in chronic kidney disease: an update. *Saudi J Biol Sci* 2014; 21 (4): 294-299 doi: 10.1016/j.sjbs.2014.07.003
10. Xiang GD, Zhang H, Bai Y et al. Clinical applications of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (10): 7172-7181
11. Bolignano D, Laquanti A, Coppolino G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of kidney disease. *CJASN* 2009; 4 (2): 337-344 doi: 10.2215/CJN.03530708
12. Smith ER, Lee D, Cai MM et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non proteinuric stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (6): 1569-1579 doi: 10.1093/ndt/gfs.586
13. Liu KD, Yang W, Go AS, Anderson AH, Feldman HI, Fisher MJ et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIS) study investigators. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 909-914. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.025
14. Lin HY, Hwang DY, Lee SC et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (1): 73-83 doi: 10.1515/ccim-2014-0647
15. Hasegawa M, Ishii J, Katagawa F et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2015; 30 (1): 81-88 doi: 10.1007/s00380-013-0454-7
16. Liu KD, Yang W, Go AS et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk cardiovascular disease and death in CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIS) study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 (2): 267-274 doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025
17. Patel ML, Sachan R, Verma A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2016; 26 (2): 125-130 doi: 10.4103/0971-4065.157799
18. Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocyte phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1657-1668 doi: 10.1172/JC134487
19. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125: 293-299
20. Lim AI, Tanq SC, Lai KN, Leung JC. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells. *J Cell Physiol* 2013; 228 (5): 917-924. doi: 10.1002/jcp.24267
21. Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biopharm* 2016; 416 (1-2): 109-116 doi: 10.1007/s11010-016-2700-7
22. Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V et al. Chronic kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123 (9): 4023-4035 doi: 10.1172/JC145361
23. Van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212 (2): 209-217 doi: 10.102/path.2175
24. Xu PC, Wei L, Shang WY et al. Urinary kidney injury molecule-1 is reflect to pathologic involvement in IgA nephropathy with normotension, normal renal function and mild proteinuria. *BMC Nephrol* 2014; 15: 107 doi: 10.1186/1471-2369-15-107
25. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction and/or diuretics on urinary kidney injury molecule-1 excretion on nondiabetic proteinuric kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (1): 16-25 doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.021
26. Peters HP, Waanders F, Meijer E et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor for

end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3581-3588 doi: 10.1093/ndt/gfr135

27. Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (10): 1104-1110 doi: 10.1093/eurjhf/hfr102

28. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32 (21): 2705-2712 doi: 10.1093/eurheartj/ehr190

29. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (5): 417-425 doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007

30. Кузьмин ОБ, Белянин ВВ, Жежа ВВ. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. *Журн Сердечная недостаточность* 2014; 15 (2): 126-131 [Kuzmin OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Legkaya disfunktsiya pochek u bolnykh serdechnouy nedostatochnoty: doklinicheskie priznaki i ih prognosticheskoe znachenie. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost* 2014; 15 (2): 126-131]

31. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y et al. Renal L- type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2894-2902 doi: 10.1681/ASN.2007010097

32. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009; 174 (6): 2096-2106 doi: 10.2353/ajpath.2009.080780

33. Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T et al. Amelioration of angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension by liver type fatty acid-binding protein in proximal tubules. *Hypertension* 2013; 62 (4): 712-718 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01203

34. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T et al. Renoprotective effect of renal liver type fatty acid-binding protein and angiotensin II type 1 α receptor loss in renal injury caused by RAS activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306 (6): F655-F663 doi: 10.1152/ajprenal.00460.2013

35. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y et al. Effect of pitavastatin on urinary liver type fatty acid-binding protein in patients with nondiabetic mild chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26 (1): 82-86 doi: 10.1159/000091956

36. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y et al. Effect of erythropoietin on urinary liver type fatty acid-binding protein in patients with chronic renal failure and anemia. *Am J Nephrol* 2006; 26 (3): 276-280 doi: 10.1159/000093960

37. Kamijo A, Sugaya T, Nikawa A et al. Clinical evaluation of urinary excretion on liver type fatty acid-binding protein as a marker to the monitoring of chronic kidney disease. A multicenter trial. *J Lab Clin Med* 2005; 145 (3): 125-133 doi: 10.1016/j.lab.2004.12.003

38. Mou S, Wang Q, Li J et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (1-2): 187-191 doi: 10.1016/j.cca.2011.09.018

39. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N et al. Clinical significance of urinary liver-type acid binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20 (2): 195-203 doi: 10.1007/s10157-015-1144-9

40. Panduru N, Forsblom C, Saraheimo M et al. Urinary liver type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2077-2083 doi: 10.2337/dc12-1868

41. Araki S, Haneda M, Koya D et al. Predictive effect of urinary liver type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36 (5): 1248-1253 doi: 10.2337/dc12-1491

государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru
Prof. Oleg B Kuzmin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

Доц. Жежа Владислав Викторович

Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: zhezha56@mail.ru

Associate prof. Vladislav V Zhezha

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Белянин Виталий Васильевич

Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Vitaly V Belyanin

Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Бучнева Наталья Викторовна

Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: buzap01@yandex.ru

Natalya V. Buchneva

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: buzap01@yandex.ru

Ландарь Лариса Николаевна

Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: Landar@mail.ru

Larisa N Landar

Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Landar@mail.ru

Сердюк Светлана Владимировна

Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: chubsvet@mail.ru

Svetlana V. Serdyuk

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: chubsvet@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович
460000, Россия, г.Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский

Поступила в редакцию: 25.06.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.