

© О.В.Галкина, Е.О.Богданова, И.М.Зубина, А.О.Анпилова, А.В.Смирнов, 2017
УДК 577.175.72 : 612.46
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-90-94

О.В. Галкина, Е.О. Богданова, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, А.В. Смирнов

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2 В МОЧЕ

НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

O.V. Galkina, E.O. Bogdanova, I.M. Zubina, A.O. Anpilova, A.V. Smirnov

TO THE QUESTION ABOUT THE FEATURES OF THE METHODOLOGY FOR DETERMINING LIPOCALIN-2 IN THE URINE

Nephrology Research Institute Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить оптимальные временные и температурные условия транспортировки и хранения образцов мочи для измерения уровня липокалина 2 (NGAL). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Концентрацию NGAL определяли в утренней моче пациентов, госпитализированных на нефрологические отделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (Abbott Laboratories, USA). Мочу транспортировали в лабораторию в течение 15 мин после сбора при +4 °С и хранили согласно различным протоколам: при температуре –22 °С, +4 °С и при комнатной температуре (+22 °С) от четырех часов до семи суток. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация NGAL в моче (uNGAL) стабильна в течение четырех часов при комнатной температуре (+22 °С), в течение двух суток – при +4 °С и не менее недели – при –22 °С. Концентрация uNGAL достоверно изменяется при хранении в течение суток при комнатной температуре и в течение семи суток при +4 °С. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Стабильность uNGAL в моче позволяет осуществлять длительную транспортировку образцов в специализированные лаборатории без изменения концентрации, благодаря чему исследование доступно пациентам, находящимся в медицинских учреждениях различного профиля.

Ключевые слова: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, NGAL, преаналитический этап, клиническая лабораторная диагностика, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

THE AIM: to determine the optimal time and temperature conditions for storage and transportation of urine samples for lipocalin 2 (uNGAL) level measuring. **PATIENTS AND METHODS.** Levels of uNGAL analyzed by chemiluminescent microparticle immunoassay (Abbott Laboratories, USA) in first morning void urine of 20 patients hospitalized in the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Urine was transported to the laboratory in ice (+4 °C) within 15 minutes after collection and stored according to different protocols at the temperature –22 °C, +4 °C and +22 °C from four hours to seven days. **RESULTS.** Concentration of uNGAL is stable for four hours at room temperature (+22 °C), for two days at +4 °C, and at least one week at –22 °C. uNGAL concentration changes significantly when stored for two days at room temperature and for seven days at +4 °C. **CONCLUSION.** The stability of urinary NGAL concentration allows long distance transport of biological samples to specialized laboratories whereby the study may become available to a wide range of medical institutions.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, preanalytical phase, Clinical Laboratory Diagnostics, acute kidney injury, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее перспективных биомаркеров в области лабораторной диагностики острого повреждения почек (ОПП) и прогноза при хронической болезни почек (ХБП) является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2, NGAL). Липокалин-2 – небольшой белок с молекулярной массой 25 кДа, принадлежащий семейству транспортных белков липокалинов. В сыворотке и моче NGAL может присутствовать в трех молекулярных формах – мономера (м.м. 25 кДа), гомодимера (молекулярная масса 45 кДа) и гетеродимера, ковалентно связанного с ма-

триксной металлопротеиназой 9 (молекулярная масса 135 кДа) [1]. В незначительных количествах NGAL присутствует во многих тканях и органах человека: нейтрофилах костного мозга [2], эпителии кишечника, трахеи, легких, адипоцитах, гепатоцитах, эпителии канальцев нефрона [3].

Рост концентрации NGAL в моче (uNGAL) является одним из самых ранних признаков ОПП и происходит уже через два часа после ишемического или токсического повреждения почек в связи с массовым локальным синтезом NGAL *de novo* и ухудшением его реабсорбции в проксимальных канальцах [4, 5]. Характер изменения концентрации uNGAL не зависит от возраста пациентов, поэтому uNGAL может быть использован в качестве маркера ОПП как у взрослых, так и у детей [5, 6]. При кардиохирур-

Галкина О.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

гическом вмешательстве даже при незначительном нарастании концентрации креатинина в сыворотке ($<0,044$ ммоль/л) повышение уровня uNGAL в первые 48 ч после операции ассоциировано с двукратным увеличением риска смерти пациентов [7, 8]. При контраст-индуцированной нефропатии концентрация uNGAL значительно возрастает через шесть часов после вмешательства, в то время как концентрация креатинина достоверно изменяется только через 24–48 ч [9]. У пациентов с раком почки рост uNGAL может рассматриваться как предиктор развития ОПП после нефрэктомии или резекции почки [10]. Помимо этого, доказано, что повышение уровня uNGAL ассоциировано с тяжестью деструктивных изменений паренхимы почки при ХБП: фибропластическими изменениями тубулоинтерстиция, дистрофией и атрофией канальцев [11, 12].

На сегодняшний день диагностическая значимость определения uNGAL у пациентов различного клинического профиля очевидна. Хорошо известно, что развитие ОПП при общесоматических заболеваниях связано с резким ухудшением ближайшего и отдаленного прогнозов за счет снижения выживаемости, увеличения внутрибольничной летальности пациентов [13, 14]. Тем не менее, в лабораториях непрофильных стационаров определение уровня uNGAL нецелесообразно, так как данное исследование необходимо ограниченному контингенту пациентов и требует приобретения дорогостоящих тест-систем и оборудования. Измерение концентрации uNGAL проводят методом ИФА («Lipocalin-2/NGAL Human ELISA» BioVendor R&D, Чехия; «NGAL ELISA Kit, Human» ThermoFisher Scientific, США и др.) или иммунохемилюминесцентным методом («Urine NGAL» Abbott Laboratories, США), который является приоритетным при исследовании по «Cito!». В данной ситуации экономически обоснованной является транспортировка биоматериала в специализированную лабораторию для централизованного проведения исследования. Данные литературы относительно стабильности молекулы NGAL в моче довольно противоречивы. Согласно C.R. Parikh et al. (2014), образцы мочи могут храниться до 24

ч при комнатной температуре [15]. В то же время, M.P. Schuh et al. (2016) не рекомендуют хранение образцов мочи при комнатной температуре, а время хранения при 4 °C не должно превышать 24 ч [16].

Так как некорректное проведение преаналитического этапа является одной из основных причин получения ошибочных результатов лабораторных тестов, целью нашей работы явилось исследование стабильности концентрации NGAL в моче при различных условиях хранения (транспортировки) биоматериала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор и подготовка биоматериала

Концентрацию NGAL определяли в утренней моче 20 пациентов [средний возраст 41 год (20–59 лет)], госпитализированных в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Из них у 15 пациентов диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП), у пяти – острое повреждение почек (ОПП). Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Взятие биоматериала проводили по стандартной методике, принятой при проведении лабораторных тестов. Образцы утренней мочи доставляли в лабораторию в течение 15 мин после получения биоматериала при температуре 0 ... +4 °C.

Преаналитический этап работы с образцами включал: аликвотирование, хранение биоматериала при различных условиях и центрифугирование. Каждый из 20 образцов мочи аликвотировали по 1 мл в семь одноразовых пластиковых пробирок и хранили согласно семи протоколам, представленным в табл. 1 (всего 140 порций).

Центрифугирование образцов проводили непосредственно перед проведением исследования. Согласно протоколу №1, концентрацию NGAL определяли сразу после доставки образца в лабораторию (базовая концентрация). Результаты, полученные при исследовании концентрации по шести экспериментальным протоколам, сравнивали с базовым результатом.

Измерение уровня NGAL в моче

Измерение концентрации uNGAL проводили

Таблица 1

Протоколы проведения преаналитического этапа

Протокол	Количество образцов	Транспортировка в лабораторию: время (мин); температура (°C)	Хранение: время; t° (°C)	Центрифугирование: время; температура (°C); g
1 (базовый результат)	20	15; +4	<i>Cito!</i>	10; +4; 1000
2	20		4 ч; +22	
3	20		24 ч; +22	
4	20		24 ч; +4	
5	20		48 ч; +4	
6	20		7 сут; +4	
7	20		7 сут; –22	

с использованием тест-системы «Urine NGAL», стандартов «Urine NGAL Calibrators» и внутреннего контроля «Urine NGAL Controls» (Abbott Laboratories, США) на приборе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США). Тест «Urine NGAL» является хемилюминесцентным двухступенчатым иммуноанализом на микрочастицах для количественного определения NGAL в моче человека. На первой стадии смешивают образец, промывочный буфер и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные моноклональными антителами против NGAL. Присутствующий в образце NGAL связывается с микрочастицами и реакционную смесь промывают. На второй стадии добавляется конъюгат акридин-меченых антител против NGAL. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы, затем автоматически измеряют уровень хемилюминесценции и рассчитывают концентрацию NGAL в образце.

Статистический анализ данных.

Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Спирмена. При оценке коэффициента вариации (CV) измерение концентрации uNGAL в образце проводили пятикратно. CV оценивали отдельно для трех уровней концентраций uNGAL – низкого (11–29 нг/мл), среднего (110–290 нг/мл) и высокого (660–1500 нг/мл). Значения uNGAL при использовании экспериментальных протоколов сравнивали с базовыми, сравнение проводили попарно, при этом использовали формулу стандартного отклонения Дальберга, а также рассчитывали среднее изменение концентрации в процентах. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коэффициенты вариации серий из пяти измерений для базового и экспериментальных протоколов представлены в табл. 2.

Значения коэффициентов вариации не превышают 6,7% для низкого, 4,5% для среднего, 3,3% для высокого уровней и соответствуют характеристикам

метода, приведенным в инструкции «Urine NGAL» для систем ARCHITECT *i* (Abbott Laboratories).

Корреляционный анализ показал, что результаты протоколов №2 (4 ч; +22 °C) и №4 (24 ч; +4 °C) в наибольшей степени соответствуют базовым значениям uNGAL (табл. 3). Для результатов исследования по протоколам №5 (48 ч; +4 °C) и №7 (7 сут; –22 °C) коэффициент корреляции с базовыми значениями uNGAL составил 0,99. Наименьшие коэффициенты корреляции были получены при хранении образцов в течение 24 ч при +22 °C (протокол №3) и в течение 7 дней при +4 °C (протокол №6).

При хранении образцов в соответствии с протоколом №3 (24 ч при +22 °C) и протоколом №6 (7 дней при +4 °C) значения uNGAL достоверно отличаются от базового уровня (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании нами были изучены возможности краткосрочного и долгосрочного хранения биоматериала для определения концентрации NGAL в моче, в наибольшей степени соответствующие возможным условиям транспортировки биообразцов для централизованного исследования, в связи с этим центрифугирование мочи проводили перед измерением концентрации NGAL.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что данный тест целесообразно проводить в лабораториях специализированных стационаров, оснащенных соответствующими реактивами и оборудованием. Биоматериал из лечебных учреждений должен быть доставлен в такие лаборатории в соответствующих условиях (температурный коридор и длительность транспортировки) для сохранения концентрации NGAL.

В рутинной лабораторной практике принято проводить исследование мочи в течение четырех часов после получения при хранении образцов на столе при комнатной температуре либо в течение суток при +2...+8 °C. В настоящем исследовании данным условиям соответствовали протоколы №2 (4 ч; +22 °C) и №4 (24 ч; +4 °C). При использовании данных протоколов концентрации uNGAL в наибольшей степени соответствовали базовым, для них были

Таблица 2

Коэффициенты вариации (%) концентрации uNGAL для различных протоколов

Протокол	Базовый №1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	<i>Cito!</i>	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Низкие значения (11–29 нг/мл)	5,9	5,4	6,0	4,9	5,1	5,6	6,1
Средние значения (110–290 нг/мл)	3,8	4,0	4,5	4,1	3,6	4,2	4,4
Высокие значения (660–1500 нг/мл)	1,3	1,6	2,5	1,1	1,8	2,3	1,7

получены наиболее высокие значения коэффициентов корреляции ($r_{2,4}=1,0$, $p_{2,4}<0,001$), при сравнении концентраций попарно значения отличались от базовых в среднем на 4–5%, достоверных различий выявлено не было ($p_{1,2}=0,15$; $p_{1,4}=0,35$). Наши результаты совпадают с данными М. Р. Schuh и соавт., выполненными в 2016 г. [16]. Авторы статьи также рекомендуют для определения uNGAL краткосрочное хранение образцов в течение четырех часов при комнатной температуре и в течение суток при +4 °C.

Кроме того, нами было показано, что концентрация uNGAL стабильна в течение двух суток при хранении образцов при +4 °C (протокол №5) и не менее недели при –22 °C (протокол №7). Результаты измерения липокалина после хранения в соответствии с условиями протоколов изменялись в среднем на 3,9–5,2%, имели высокий коэффициент корреляции ($r_5>0,996$, $p_5<0,001$; $r_7=0,999$, $p_7<0,001$) и достоверно не отличались ($p_5=0,25$, $p_7=0,11$) при сравнении с базовым протоколом.

В своей работе С.Р. Parikh и др. [15] получили данные, свидетельствующие о стабильности концентрации маркеров ОПП в моче, в том числе NGAL, при хранении в течение двух суток как при +4 °C, так и при комнатной температуре (+25 °C). Сделанные авторами выводы основывались на высоких коэффициентах корреляции базового и экспериментального уровней маркера. Как и в работе С.Р. Parikh и др. нами были получены высокие коэффициенты корреляции для протоколов №3 (24 ч, +22 °C) и №6 (7 сут, +4 °C) с базовым ($r_3=0,810$, $p_3=0,042$; $r_6=0,930$, $p_6=0,001$). Несмотря на это, при сравнении концентраций uNGAL экспериментальных и базового протоколов попарно с использованием формулы Дальберга значения протокола №3 и №6 достоверно отличались ($p_3=0,035$, $p_6=0,029$). При хранении мочи 24 ч при +22 °C концентрация

uNGAL в среднем изменялись на 36,2%, а в течение семи суток при +4 °C – на 17,2%. Полученные результаты соответствуют данным М.Р. Schuh и др., которые также не рекомендуют определять концентрацию uNGAL в образцах после хранения в течение суток при комнатной температуре [16].

Изменения концентрации uNGAL до 36,2%, выявленные в протоколе №3 (24 ч, +22 °C), критичны при оценке прогрессирования ХБП, когда концентрация данного показателя нарастает умеренно [12]. Следует отметить, что при ОПП концентрация uNGAL повышается в десятки раз [17], поэтому на настоящем этапе исследования сложно судить о том, насколько значимы изменения концентрации на 17,2%, выявленные в протоколе №6 (7 сут, +4 °C), при диагностике ОПП. Тем не менее, при риске развития у пациента ОПП уровень uNGAL необходимо измерять в течение первых суток после повреждающего воздействия для своевременной диагностики и терапии. В связи с вышесказанным при риске ОПП мы рекомендуем доставлять образец в специализированные лаборатории в течение четырех часов без охлаждения, при более длительном времени доставки необходимо соблюдать холодный коридор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что транспортировка биоматериала без заморозки возможна на значительные расстояния с сохранением исходного уровня uNGAL для централизованного исследования в специализированных лабораториях с соответствующим оснащением, что делает исследование экономически выгодным и упрощает доставку образцов.

На основании проведенного исследования, может быть рекомендован следующий протокол преаналитического этапа:

Таблица 3

Коэффициенты корреляции концентрации uNGAL базового и экспериментальных протоколов

Протокол	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Коэффициент корреляции r и достоверность различий p	$r=1,000$ $p<0,001$	$r=0,810$ $p=0,042$	$r=1,000$ $p<0,001$	$r>0,996$ $p<0,001$	$r=0,930$ $p=0,001$	$r=0,999$ $p<0,001$

Примечание. Указаны значения r и p при сравнении с базовым протоколом.

Таблица 4

Исследование различий концентраций uNGAL при хранении образцов в соответствии с базовым и экспериментальными протоколами

Протокол	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Изменение концентрации, %	5,0	36,2	4,0	5,2	17,2	3,9
Достоверность различий, p	$p=0,15$	$p=0,035^*$	$p=0,35$	$p=0,25$	$p=0,029^*$	$p=0,11$

Примечание. Указаны значения p при сравнении с базовым протоколом, * достоверные различия при использовании формулы Дальберга.

- 1) взятие разовой порции мочи согласно стандартной методике;
- 2) доставка образца в лабораторию: в течение 4–6 ч при комнатной температуре или +4 °C, не более 48 ч – при +4 °C;
- 3) центрифугирование 1000 g, 10 мин;
- 4) проведение исследования.

Коллектив авторов выражает признательность профессору, д-ру мед. наук Лине Анатольевне Хоровской за помощь в математической обработке результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu KD, Yang W, Anderson AH et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(5): 909–914
2. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophil polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89: 3503–3521
3. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is upregulated in human epithelial cells by IL-1 β , but not by TNF- α . *J Immunol* 2003; 171: 6630–6639
4. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2534–2543
5. Bennett M, Dent C, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:665–673
6. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
7. Lassnigg A. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1597–1605
8. Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T et al. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care* 2016; 4: 41
9. Muratoglu M, Kavalci C, Kilicli E et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels In Early Detection Of Contrast-Induced Nephropathy. *Clin Invest Med* 2016; 39(3): 88–94
10. Мосоян МС, Аль-Шукри СХ, Есаян АМ и др. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии. *Нефрология* 2013; 17(2): 55–59 [Mosoyan MS, Al'-SHukri SH, Esayan AM i dr. NGAL – rannij biomarker ostrogo povrezhdeniya pochek posle rezekcii pochki i nefrektomii. *Nefrologiya* 2013; 17(2): 55–59]
11. Nakagawa S, Nishihara K, Miyata H et al. Molecular Markers of Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136994
12. Galkina O, Bogdanova E, Zubina I et al. Urinary NGAL is associated with tubular atrophy in patients with CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; suppl. 1: 181–182
13. Praught ML. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(3): 265–270
14. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612
15. Parikh CR, Butrimowicz I, Yu A et al. Urine stability studies for novel biomarkers of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4): 567–572
16. Schuh MP, Nehus E, Ma Q et al. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(1): 56–61
17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010; 4(2): 265–280

Сведения об авторах:

Галкина Ольга Владимировна, 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-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Olga V. Galkina, PhD

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Богданова Евдокия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Evdokia Bogdanova

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Зубина Ирина Михайловна, 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-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: zubina@list.ru.

Irina M. Zubina PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: zubina@list.ru.

Анпилова Анастасия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru.

Anastasiya O. Anpilova

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук

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

Prof. Aleksey V. Smirnov, MD, DMSci

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center. Phone (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.12.16 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.