

© С.В.Оковитый, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, Д.Ю.Ивкин, А.С.Ивкина, В.Г.Сиповский, М.И.Зарайский, А.А.Карпов, А.Г.Кучер, Е.О.Богданова, Е.Б.Сиповская, А.Н.Куликов, И.Г.Каюков, 2018

УДК [616.12-008.46-039-08]-092.4

doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-83-90

*С.В. Оковитый<sup>1,\*</sup>, О.Н. Береснева<sup>2</sup>, М.М. Парастаева<sup>2</sup>, Г.Т. Иванова<sup>4</sup>,  
Д.Ю. Ивкин<sup>5</sup>, А.С. Ивкина<sup>5</sup>, В.Г. Сиповский<sup>2</sup>, М.И. Зарайский<sup>3</sup>, А.А. Карпов<sup>6</sup>,  
А.Г. Кучер<sup>2</sup>, Е.О. Богданова<sup>2</sup>, Е.Б. Сиповская<sup>2</sup>, А.Н. Куликов<sup>7</sup>, И.Г. Каюков<sup>2</sup>*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В ОТНОШЕНИИ ПОЧЕК У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, <sup>3</sup>кафедра клинической лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, <sup>4</sup>лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>5</sup>Центр экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, <sup>6</sup>Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, <sup>7</sup>отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*S.V. Okovity<sup>1,\*</sup>, O.N. Beresneva<sup>2</sup>, M.M. Parastaeva<sup>2</sup>, G.T. Ivanova<sup>4</sup>,  
D.Yu. Ivkin<sup>5</sup>, A.S. Ivkina<sup>5</sup>, V.G. Sipovskii<sup>2</sup>, M.I. Zaraiyskii<sup>3</sup>, A.A. Karpov<sup>6</sup>,  
A.G. Kucher<sup>2</sup>, E.O. Bogdanova<sup>2</sup>, E.B. Sipovskaya<sup>2</sup>, A.N. Kulikov<sup>7</sup>, I.G. Kayukov<sup>2</sup>*

## EMPAGLIFLOZIN RENAL SAFETY IN NORMOGLYCEMIC RATS WITH HEART FAILURE

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and clinical pharmacology Saint Petersburg state chemical pharmaceutical academy; <sup>2</sup>Nephrology research institute of scientific clinical research centre; <sup>3</sup>Department of clinical laboratory diagnostics of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; <sup>4</sup>Laboratory of clinical and experimental cardiology of Pavlov physiology institute Russian academy of science; <sup>5</sup>Experimental pharmacology centre of Saint Petersburg state chemical pharmaceutical academy; <sup>6</sup>Almazov national medical research centre; <sup>7</sup>Department of clinical physiology and functional diagnostics of science and clinical research centre of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить влияние ингибитора глюкозонатриевого котранспортера SGLT-2 эмпаглифлозина на состояние почек у недиабетических крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Хроническую сердечную недостаточность (СН) моделировали путем лигирования левой коронарной артерии. Первую группу составили 11 животных с СН, у которых проводили лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг в течении 3 мес. Во второй группе крыс с СН (n=10) препарат не назначали. У животных измеряли мочевые концентрации и величины суточной экскреции глюкозы, белка и альбумина. В образцах мочи также устанавливалась экспрессия миРНК-21. Морфологическое исследование ткани почек выполнялось с помощью световой микроскопии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Назначение эмпаглифлозина экспериментальным животным приводило к закономерно более высоким значениям диуреза, концентрации глюкозы в моче и ее суточной экскреции. Не было выявлено значимых различий в уровнях альбуминурии и протеинурии или экспрессии миРНК-21 в моче в группах с эмпаглифлозином и без него. У животных, получавших препарат, обнаружено несколько менее выраженное повреждение клеток тубулярного эпителия по сравнению с крысами только с сердечной недостаточностью. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные, по крайней мере, подтверждают безопасность длительного применения эмпаглифлозина в отношении почек даже в условиях высокого риска.

**Ключевые слова:** крысы, сердечная недостаточность, SGLT-2, эмпаглифлозин, почки

### ABSTRACT

**THE AIM:** to evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter SGLT-2 inhibitor – empagliflozin on the kidney in nondiabetic Wistar rats with experimental heart failure (HF). **MATERIAL AND METHODS.** Chronic HF was induced by ligation the left coronary artery. Animals with HF in the first group (n=11) received empagliflozin (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) orally (1 mg / kg/day) for 1 month. In the second group of rats with HF (n = 10) the drug is not administered. Concentrations and daily urinary excretion of glucose, protein and albumin were measured. The relative level of microRNA-21 urinary expression was established. Morphological

\*Оковитый С.В. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

examination of kidney tissue was performed using light microscopy. **RESULTS.** The administration of empagliflozin to experimental animals resulted in regularly higher values of diuresis, glucose concentration in urine and its daily excretion. There were no significant differences in levels of albuminuria and proteinuria or miRNA-21 expression in urine in groups with and without empagliflozin. The animals receiving the drug showed a slightly less pronounced damage to the cells of the tubular epithelium compared to rats with only heart failure. **CONCLUSION.** The data obtained, at least confirm the renal safety of long-term empagliflozin administration even under conditions of high risk.

**Keywords:** rats, heart failure, SGLT-2, empagliflozin, kidneys

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящей работе продолжается описание результатов длительного эксперимента, посвященного изучению влияния конкурентного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера проксимальных канальцев почек (SGLT-2) – эмпаглифлозина (Эмп) на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у нормогликемических крыс. Некоторые данные, полученные при выполнении данного исследования, уже были опубликованы ранее [1, 2].

Сахарный диабет (СД) является тяжелым мультисистемным заболеванием, ассоциирующимся с наличием сердечно-сосудистых проявлений и выраженными повреждениями почек и мочевыводящих путей [3]. В Западной Европе и США примерно у 40% всех пациентов, требующих регулярной диализной терапии, причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) является СД [4]. В свою очередь, развитие ТПН определяется наличием при СД экстра- и интратенального атеросклероза и диабет-ассоциированного повреждения клубочков (диабетическая нефропатия – ДН). Кроме того, в почках у больных с СД часто наблюдается выраженное интерстициальное воспаление [5]. Наконец, пациенты-диабетики составляют группу высокого риска в отношении контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП). Они же часто страдают от бактериальных инфекций мочевых путей, иногда приводящих к поражениям почечной ткани как таковой [6].

Мультисистемность СД требует терапевтических подходов и лекарственных препаратов, способных оказывать плеiotропные воздействия [7–9]. Например, желательно, чтобы антигипергликемические препараты оказывали прямое, кардио- и (или) нефропротекторное воздействия [10].

Таким условиям во многом соответствуют конкурентные ингибиторы мембранного натрий/глюкозного котранспортера – SGLT-2. Имеющиеся данные не оставляют сомнений в том, что ингибиторы SGLT-2 обладают целым рядом позитивных плеiotропных терапевтических эффектов, в

том числе кардио- и нефропротекторным [7–11]. Однако далеко не все вопросы относительно последствий их применения (в том числе в плане кардио- и особенно нефропротекции) остаются разрешенными. Большинство исследований, подтвердивших нефро- и кардиопротективное действия ингибиторов SGLT-2, выполнены на пациентах с сахарным диабетом или экспериментальных моделях данного заболевания. В такой ситуации нефро- и кардиопротективные эффекты данных препаратов могли быть следствием их метаболического (антигипергликемического) действия. Собственные же кардиальные и ренальные влияния ингибиторов SGLT-2 могут оказаться замаскированными. Кроме того, не известны многие конкретные механизмы воздействия этих средств на сердечно-сосудистую систему и почки. В силу этих обстоятельств было предпринято настоящее исследование, в котором изучали потенциальные нефро- и кардиопротекторные эффекты ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью (СН). В данном сообщении преимущественно описаны последствия сравнительно длительной экспозиции (3 мес) эмпаглифлозина на состояние почек на морфологическом и функциональном уровне.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах стока Wistar массой 190–210 г (n=21), разделенных с помощью рандомизации на две группы. Хроническую сердечную недостаточность (СН) моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии [11]. Первую группу (группа интервенции, СН+Эмп) составили 11 крыс, у которых моделировали ХСН, и через 1 мес после операции начинали лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг. Вторую группу (группа сравнения, СН) составили 10 крыс с ХСН, не получавших лечения.

Срок наблюдения составил 3 мес. После операции оценивали эффективность модели эхокар-

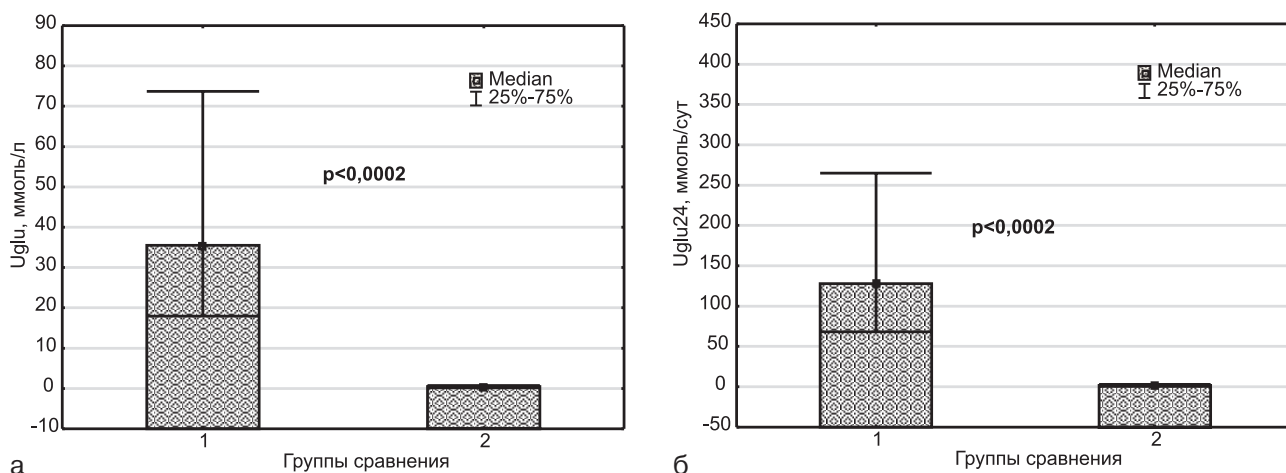


Рис. 1. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) глюкозы в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

диографическим методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда, нарушений локальной и/или глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Животные получали стандартный пищевой рацион (0,34% NaCl). Доступ к воде был свободным. Через 3 мес после начала применения эмпаглифлозина крыс помещали в метаболические клетки для сбора мочи в течение суток. Объем мочи (V) измеряли и с помощью стандартных лабораторных анализаторов определялись мочевые концентрации альбумина (UA) и общего белка (UTP), рассчитывали величины суточной экскреции (UX24, где X – концентрация соответствующего вещества) этих веществ.

В образцах мочи также устанавливали экспрессию микроРНК-2 (миРНК-21) при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводили по методу  $2^{\Delta\Delta Ct}$ .

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы каждого животного

фиксируют немедленно после получения образцов ткани в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере, pH 7,4, в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезвоживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены 4–5 мкм серийные срезы.

Препараты окрашивались реактивом Шиффа (PAS), трихромальной окраской (Masson), гематоксилином и эозином. Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Imager Z2» (Германия). Оценка патогистологических изменений проводилась при обзорной микроскопии. Анализ патоморфологических изменений кортикального и медуллярного слоев оценивался по распространенности того или иного патологического признака [отсутствует, незначительный (до 25%), умеренный (<50%), выраженный (>50%)].

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. Результаты представлялись как медиана [интерквартильный размах]. Использован тест Манна–Уитни.

Все исследования проведены в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение эмпаглифлозина экспериментальным животным приводило к закономерно более высоким значениям, как концентрации глюкозы в

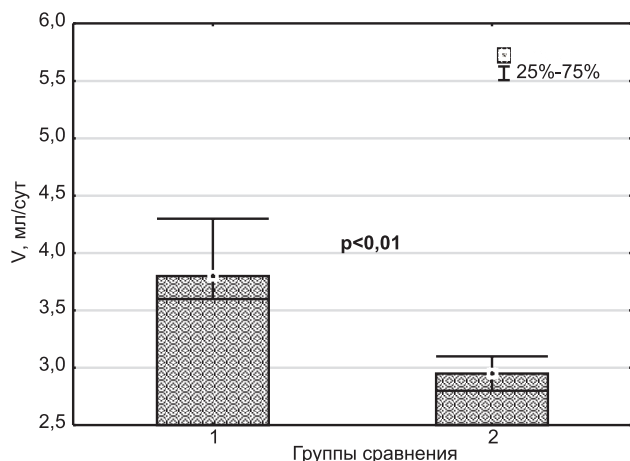


Рис. 2. Объем мочи (диурез) в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

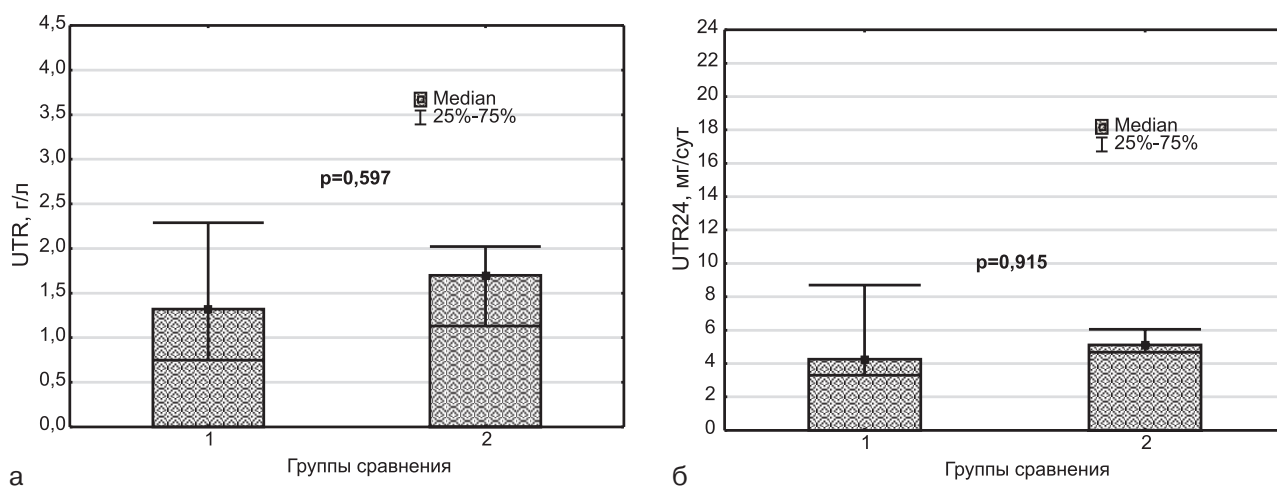


Рис. 3. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) общего белка в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

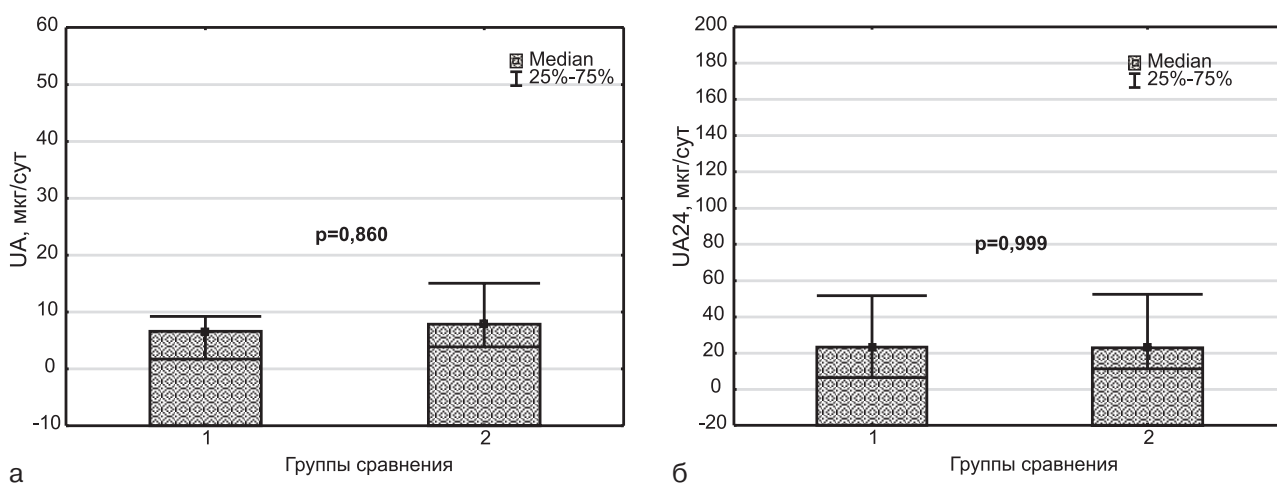


Рис. 4. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) альбумина в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

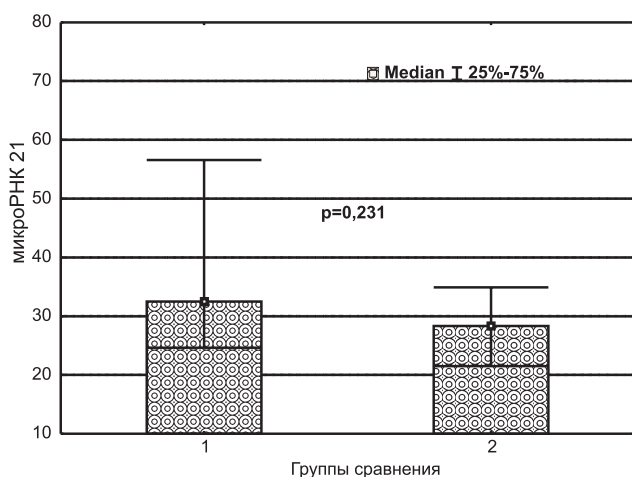


Рис. 5. Экспрессия микроРНК-21 в моче в группах сравнения. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

моче, так и ее суточной экскреции (рис. 1).

В группе интервенции выявлены, также, значительно большие величины суточного объема мочи (рис. 2).

Уровни протеинурии (рис. 3) и альбуминурии (рис. 4) в группах сравнения статистически значимо не различались.

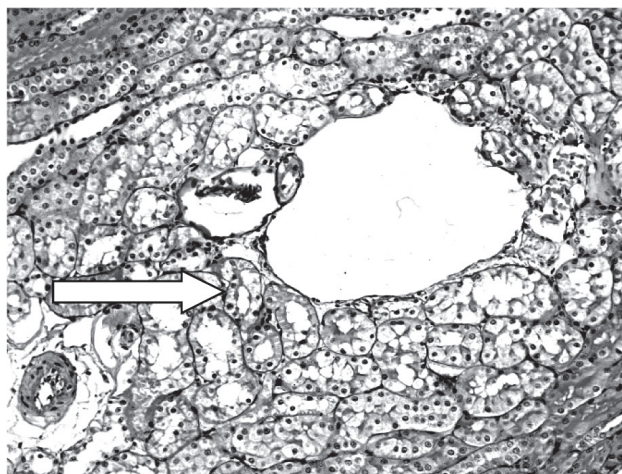
Также не было выявлено значимых отличий в уровнях экспрессии микроРНК-21 в моче у крыс с СН, получавших и не получавших эмпаглифлозин (рис. 5).

В обеих группах были детектированы схожие патоморфологические изменения. В клубочках наблюдалось сморщивание тонких базальных мембран капилляров клубочков, в которых фокально-сегментарно располагались эритроцитарные микротромбы и круглоклеточные лейкоциты, однако без гломерулита. В капсуле изменений не было, склероза капиллярных петлей не наблюдалось.

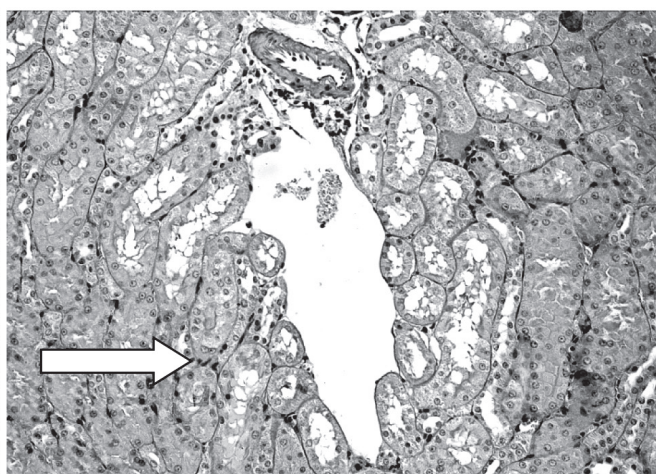
В мезангии фокально-сегментарно выявлялись признаки экспансии мезангиального матрикса и гиперклеточности. Существенных различий в описанных структурных изменениях между группами не было выявлено.

В тубулоинтерстиции (ТИН) наблюдались при-





А



Б

Рис. 6. А. Выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев в периваскулярной зоне вплоть до некробиоза у животных с СН, не получавших эмпаглифлозин – белая стрелка. Б. Минимальные дистрофические изменения эпителия канальцев в периваскулярной зоне у животных с СН, получавших эмпаглифлозин – белая стрелка. Окраска PAS. Ув.  $\times 200$ .

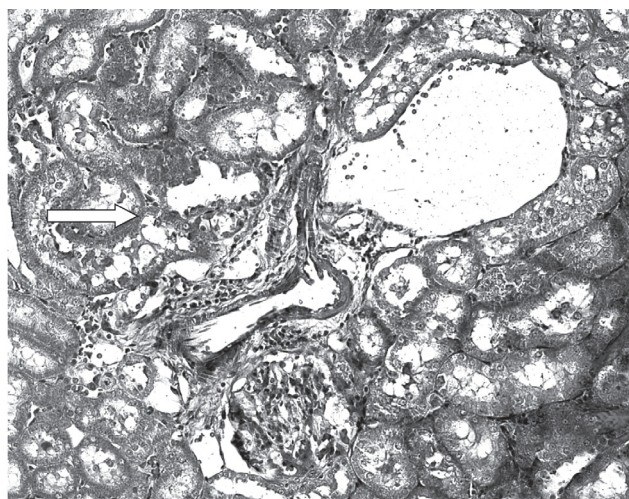


Рис. 7. Периартериальный склероз у экспериментальных животных с СН – белая стрелка. Окраска по Массону. Ув.  $\times 200$ .

знаки исчезновения щеточной каемки эпителия канальцев паренхимы. Распространенными проявлениями были гиалиново-капельная и вакуолярная дистрофии. В сосудистом русле ТИН отмечалось очаговое полнокровие перитубулярных микрососудов.

Были обнаружены некоторые различия в выраженности патологических изменений между группами. Так, более выраженные дистрофические изменения клеток тубулярного эпителия с деструкцией щеточной каемки, вакуолизацией цитоплазмы и очаговым некробиозом наиболее часто (в соотношении 1:3) выявлялись у крыс с ХСН, не получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой, получавшей лечение. Причем локализация данных изменений отмечалась в юкстамедуллярной зоне, преимущественно вокруг

артериовенозного пучка. Вены при этом были существенно дилатированы (рис. 6, 7).

В артериях у животных обеих групп были выявлены признаки венозного полнокровия, незначительного периартериального отека и склероза. В единичных артериях животных обеих групп отмечались микротромбы.

Суммарно можно констатировать, что в обеих выборках обнаруживается картина хронического венозного полнокровия. Наряду с проявлениями хронических дисциркуляторных изменений в клубочках, периваскулярного склероза и дистрофических изменений эпителия канальцев в обеих группах, определенные структурные различия все же имели место (см. рис. 6, 7). Выявленные различия, в принципе можно трактовать как несколько менее выраженное повреждение клеток эпителия у крыс с СН+Эмп по сравнению с животными с СН.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы опубликовали сведения о последствиях месячной экспозиции эмпаглофлозина в плане, прежде всего, почек. Такие последствия выражались в закономерном нарастании концентрации глюкозы в моче и ее суточной экскреции. Концентрация альбумина в моче у лабораторных животных сравниваемых групп значимо не различалась. Между тем, суточная экскреция этого белка у крыс группы интервенции оказалась значимо большей. Уровень экспрессии миРНК-21 в моче у крыс, получавших эмпаглифлозин, также был выше, чем у животных, не получавших препарат [1]. На первом этапе эксперимента мы также не зафиксировали увеличения объема мочи на

фоне приема ингибитора SGLT-2 [1], тогда как трехмесячный прием эмпаглифлозина вызывал значимый рост диуреза (см. рис. 2). Стоит обратить внимание, что медианные значения суточного выведения мочи на первом этапе эксперимента в группе интервенции составили: 4,0 [3,20 – 5,60], в группе сравнения – 3,20 [2,80 – 5,0]; на втором этапе эксперимента в группе интервенции: 3,80 [3,60 – 4,30], в группе сравнения – 2,95 [2,80 – 3,10]. Иначе говоря, величины объема мочи в сравниваемых группах на обоих этапах эксперимента оказывались очень близкими и прослеживалась тенденция к нарастанию этого показателя на фоне назначения препарата. При этом не достижение соответствующего уровня статистической значимости в первом случае, по-видимому, вызвано очень большим разбросом данных, как в группе интервенции, так и в группе сравнения.

Как при месячном, так и при трехмесячном назначении эмпаглифлозина сохранялся стойкий глюкозурический ответ на препарат (см. рис. 1). Однако в отношении двух других изученных параметров – экскреции альбумина и мочевой экскреции миРНК-21 данные на двух этапах эксперимента существенно различались. Как уже указывалось выше, через месяц после применения эмпаглифлозина суточная экскреция (но не концентрация в моче) альбумина у крыс группы интервенции оказалась значимо большей [1]. В то же время, на описываемом этапе эксперимента значимых межгрупповых различий в уровнях как мочевой концентрации, так и суточной экскреции альбумина установлено не было (см. рис. 4). При трехмесячной экспозиции эмпаглифлозина также не было обнаружено значимых различий в отношении величин экспрессии миРНК-21 в моче (см. рис. 5), тогда как при месячной этот параметр в группе интервенции имел существенную направленность к росту [1].

Таким образом, полученные данные могут указывать на одну довольно интересную вещь. Возможно, на начальных этапах назначения эмпаглифлозина почки неоднозначно реагируют на прием препарата или на вызванные им изменения тубулярного трафика глюкозы, что и выражается в более высоких уровнях мочевой экскреции альбумина или экспрессии миРНК-21 в моче. Однако с течением времени почки адаптируются к возможным негативным ренальным эффектам эмпаглифлозина, полностью сохраняя реакцию на его основное глюкозурическое действие. Возможность такой адаптации подтверждается и морфологическими данными, которые можно трактовать как

свидетельство несколько менее выраженного повреждения клеток эпителия у крыс с СН+Эмп по сравнению с животными с СН (см. рис. 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования в комплексе с данными, полученными ранее, показали, что влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью неоднозначно. На первых этапах экспозиция препарата может вызывать небольшую альбуминурию и нарастание относительно уровня экспрессии миРНК-21 в моче. Однако с течением времени почки адаптируются к возможным негативным последствиям назначения эмпаглифлозина при сохранении его глюкозурического эффекта. Эти данные, по крайней мере, подтверждают безопасность длительного применения данного средства в условиях высокого риска и в отсутствие нарушений углеводного обмена. Анализ морфологических изменений в почках позволяет надеяться на развитие определенного нефропротективного эффекта. Однако данный вопрос требует дальнейшего уточнения.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куликов АН, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2017; 21(2): 83-92 [Kulikov AN, Beresneva ON, Parastayeva MM i dr. Vliyaniye empagliflozina na sostoyaniye pochk u normoglikemicheskikh kryis s serdechnoy nedostatochnostyu. *Nefrologiya* 2017; 21(2): 83-92]
2. Куликов АН, Оковитый СВ, Ивкин ДЮ и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. *Сердечная недостаточность* 2016; 17(6):454-460 [Kulikov AN, Okovityiy SV, Ivkin DYU. Effektyi empagliflozina pri eksperimentalnoy modeli hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u kryis s normoglikemiey. *Serdechnaya nedostatochnost* 2016; 17(6):454-460]
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoy nefropatii. *Nefrologiya* 2015; 19(1): 67-77]
4. Mima A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm. *J Diabetes Complications* 2013; 27(5):526-530
5. Hoshino J, Mise K, Ueno T et al. A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2015; 41(4-5):337-344
6. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol* 2016; 2016:6232909
7. Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res* 2016 May 31; 5. pii: F1000 Faculty Rev-1044. doi: 10.12688/f1000research.7693.1
8. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr* 2016; pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print]



9. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2):215-225

10. Бабенко АЮ, Байрашева ВК. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии. *Мед совет* 2015; (7): 32-43 [Babenko AYU, Bajrasheva VK. Diabeticheskaya nefropatiya. Zavisit li renoprotekciya ot vybora saharosnizhayushchej terapii. *Medicinskij sovet* 2015; (7): 32-43]

11. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther* 2016; 33(9):1502-1518

#### Сведения об авторах:

Проф. Оковитый Сергей Владимирович  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14.  
«Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, зав.кафедрой. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com  
Prpf. Sergey V. Okovityi MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. Saint-Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, department of pharmacology and clinical pharmacology, head. Phone: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

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, senior researcher  
Affiliation: 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. 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 клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail parastaeva@list.ru  
Marina M. Parastaeva – PhD, senior researcher  
Affiliation: 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. Phone (812)346-39-26; E-mail parastaeva@list.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, senior researcher  
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. Phone: (812) 3280701, E-mail: tazhim@list.ru

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14,

лит. А. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Центр экспериментальной фармакологии, директор. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com  
Dmitry Y. Ivkin, PhD  
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit. A. St. Petersburg state chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, director. Phone (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Ивкина Арина Сергеевна  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Центр экспериментальной фармакологии, лаборатория фармакологических исследований, науч. сотр. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru  
Arina S. Ivkina, researcher  
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. St. Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, pharmacological research laboratory. Phone (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.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-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com  
Evdokia O. Bogdanova, researcher  
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Проф. Зарайский Михаил Игоревич  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru  
Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci.  
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 10, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine. Phone (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru

Карпов Андрей Александрович  
194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15. Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, мл. науч. сотр. Тел.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru  
Andrey A. Karpov  
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, Parkhomenko st, 15. Federal medical research center. VA Almazov, junior researcher. Phone (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.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 директора. Тел.: +7921 4211817, 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, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7921 4211817; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Сиповский Василий Георгиевич, канд. 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-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, зав. лаб. Тел.: (812) 338-69-32, e-mail: sipovski@mail.ru

Vasiliy G. Sipovski, PhD

Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Laboratory Clinical Morphology and Immunology, head, Phone (812)3386932, e-mail: sipovski@mail.ru

Сиповская Елена Борисовна

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 иммунологии и морфологии, науч.сотр., Тел.: (812) 338-69-32, e-mail:sipovski@mail.ru

Elena B. Sipovski, researcher

Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Laboratory Clinical Morphology and Immunology, researcher, Phone (812)3386932, e-mail: sipovski@mail.ru

Проф. Куликов Александр Николаевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Prof. Aleksandr N. Kulikov MD, PhD, DMedSci.

Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, head. Phone (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

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

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 01.10.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 01.10.2017

Accepted for publication: 21.12.2017