

Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря

Р.Ф. Шолан

Азербайджанский Медицинский Университет

Ответственный за контакт с редакцией: Шолан Рашад Фархад оглы, drrashad@hotmail.com

Цель – оценить уровень фактора роста нервов (NGF) в крови и моче в различных экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП).

Материал и методы. ИЦ/СБМП моделировался на белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. различными способами: I группа (n=8) – инъекция 70% спиртового раствора в полость мочевого пузыря; II группа (n=7) – инъекция протамина сульфата в полость мочевого пузыря; III группа (n=8) – инъекция 0,5% раствора соляной кислоты (HCl) в мочевой пузырь; IV группа (n=15) – введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного; V группа (n=7) – введение 0,9% раствора хлористого натрия (NaCl) в стенку мочевого пузыря, VI группа (n=8) – интактные кролики (контрольная группа). Фактор роста нервов определялся в крови и моче животных иммуноферментным методом (ELISA) через 1 и 14 дней после начала эксперимента.

Результаты. В 1-й день исследования уровень NGF в крови во всех группах статистически значимо превышал контрольный, а в моче был выше лишь в IV группе (на 68,2%, $p < 0,01$). Спустя 14 дней сохранялся повышенный уровень биомаркера в крови во всех группах по сравнению с уровнем NGF у интактных животных ($p < 0,05$). Через 14 дней в IV группе по сравнению с начальным значением определялось существенное возрастание уровня NGF в крови и моче, соответственно на 65,5% ($p < 0,01$) и 52,7% ($p < 0,05$). Положительная, статистически значимая корреляция между концентрациями NGF в крови и моче отмечалась во II группе на 14 день исследования.

Выводы. У кроликов с моделированием ИЦ/СБМП во всех группах отмечаются статистически значимо высокие уровни фактора роста нервов в крови. Среди часто используемых экспериментальных моделей ИЦ/СБМП наиболее стабильной моделью является модель, созданная путем введения мочи в стенку мочевого пузыря.

Ключевые слова: интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, экспериментальная модель, кролики, фактор роста нервов, кровь, моча.

Для цитирования: Шолан Р.Ф. Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):178-181

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-178-181

Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome

R.F. Sholan

Azerbaijan Medical University

Contacts: Sholan Rashad Farchad ogly, drrashad@hotmail.com

Aim – to evaluate levels of nerve growth factor (NGF) in blood and urine in different experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome (IC / BPS).

Material and methods. IC / BPS was modeled on white New Zealand female rabbits with 1500-2000 g body mass using different techniques: group I (n=8) – injection of 70% alcohol solution into bladder cavity; group II (n=7) – injection of protamine sulfate into bladder cavity; group III (n=8) – injection of 0,5% solution of hydrochloric acid (HCl) into urinary bladder; group IV (n=15) – injection of urine taken from an animal's bladder into bladder wall; group V (n=7) – injection of 0,9% sodium chloride (NaCl) solution into bladder wall; group VI (n=8) – intact rabbits (control group). Nerve growth factor was measured in blood and urine of animals using enzyme immunoassay (ELISA) 1 day and 14 days after the beginning of experiment.

Results. At the 1st day of experiment blood level of NGF in all groups was statistically significantly higher than in control group, while only in group IV its level was elevated in urine (by 68,2%, $p < 0,01$). At 14 days biomarker elevation in blood persisted in all groups when compared with NGF level in intact animals ($p < 0,05$). At 14 days in group IV a significant rise in NGF level was observed in blood and urine when compared with baseline, by 65,5% ($p < 0,01$) and 52,7% ($p < 0,05$), respectively. Strong positive statistically significant correlation between NGF concentrations in blood and urine was observed in group II at day 14.

Conclusion. Rabbit models of IC/BPS in all groups had statistically significant elevation of nerve growth factor concentration in blood. Among the commonly used experimental models of IC/BPS the most stable one is created by injecting urine into bladder wall.

Key words: interstitial cystitis / bladder pain syndrome, experimental model, rabbits, nerve growth factor, blood, urine.

For citation: Sholan R.F. Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome. Experimental and clinical urology 2019;(3):178-181

Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП), является хроническим заболеванием, проявляющимся болевым синдромом, увеличением частоты мочеиспускания и наличием частых эпизодов urgenности. Это состояние трудно диагностировать, причем ряд исследователей описывает 2 отдельных расстройства: «интерстициальный цистит» как хроническое воспалительное заболевание и «синдром болезненного мочевого пузыря», в котором часто отсутствует воспалительный компонент [1-3]. По мнению Я.Б. Миркина и соавт. причиной развития ИЦ является повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия, затем в процесс включаются другие патогенетические звенья: ЦНС, органы и мышцы малого таза [4]. При СБМП первичной причиной может быть не поражение уротелия, а нейрогенная дисфункция или хроническая ишемия мочевого пузыря.

Тем не менее, общая этиология и патофизиология ИЦ/СБМП остается неясной и может включать в себя как инфекционные, неврологические, аллергические, аутоиммунные факторы, так и токсические вещества мочи [5].

В целях лучшего понимания патофизиологии ИЦ/СБМП созданы различные экспериментальные модели хронического цистита [6,7]. Однако они имеют определенные недостатки. Например, эффекты внутрипузырной инстилляции раздражителя или иммуностимулятора, которые были исследованы у ряда животных (морских свинок, грызунов, кроликов и кошек), демонстрируют значительную изменчивость [8]. Однако большинство моделей, предложенных различными авторами эффективны [9,10].

В настоящее время актуально изучение диагностической и терапевтической значимости биомаркеров ИЦ/СХТБ в частности, фактор роста нервов (NGF). Результаты ряда исследований выявили его связь с гиперактивным мочевым пузырем и ИЦ/СБМП, что может помочь в дифференциальной диагностике этих состояний [11-14]. Известно, что в мочевом пузыре фактор роста нервов экспрессируется в клетках уротелия и гладких мышцах [15]. Сообщается, что на модели трансгенных мышей высокая степень выраженности NGF в мочевом пузыре способствовала изменениям функции мочевого пузыря [16], а также возникновению интерстициального цистита [15].

Тем не менее, роль фактора роста нервов в развитии ИЦ/СБМП, остается не ясной, а данные литературы по

этому вопросу порой, противоречивы. В связи с этим, исследование уровня фактора роста в крови и моче при ИЦ/СБМП, как диагностического биомаркера является необходимым.

Цель исследования – оценить уровень фактора роста нервов в крови и моче в различных экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря для выявления оптимальной модели цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование ИЦ/СБМП проведено на белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. При содержании животных и проведении экспериментальных исследований соблюдали правила по уходу и использования лабораторных животных (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) и их соблюдением [17].

Моделирование ИЦ/СБМП на кроликах было создано несколькими путями, в связи с чем животных разделили на 6 групп (табл.1). Животных подвергали воздействию 70% раствора спирта, протамина сульфата, соляной кислоты (HCl), мочи, физ. раствора (NaCl). У животных I, II и III группы ИЦ/СБМП был вызван внутрипузырной инстилляцией 70% спиртовым раствором, протамин сульфат (10 мг) и HCl (0,2 мл 0,5% HCl), соответственно. У животных IV группы ИЦ/СБМП модель создана на основе одной этиологических теорий ИЦ, согласно которой к поражению гликозаминогликанового слоя приводят агрессивные свойства мочи [18]. Кроликам был сделан надлобковый разрез, после чего взятая из мочевого пузыря моча шприцем с иглой 30-го калибра в объеме 0,5см³ введена под слизистую оболочку мочевого пузыря. Животным V группы в стенку мочевого пузыря вводили 1 мл NaCl.

Фактор роста нервов определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с помощью набора NGF Emax[®]. Концентрацию NGF определяли в крови и моче. Измерения проводили через 1 и 14 дней после создания экспериментальной модели.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Statistica for Windows 8.0» и «Microsoft Excel». Рассчитаны сл. показатели: среднее значение (average), стандартное отклонение среднего (Standard

Таблица 1. Группы кроликов с моделированным ИЦ/СБМП

Table 1. Groups of rabbits with simulated IC / BPS

№ группы исследования № Study Group	Количество животных, n Number of animals (n)	Моделирование ИЦ/СБМП Modeling IC / BPS
1 группа 1 group	8	инъекция 70% спиртового раствора в полость мочевого пузыря injection of 70% alcohol solution into the bladder
2 группа 2 group	7	инъекция протамина сульфата в полость мочевого пузыря injection of protamine sulfate into the bladder
3 группа 3 group	8	инъекция 0,5% раствора HCl в мочевой пузырь injection of 0.5% solution of HCl in the bladder
4 группа 4 group	15	введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного introduction into the wall of the bladder of urine taken from the bladder of an animal
5 группа 5 group	7	введение 0,9% раствора NaCl в стенку мочевого пузыря introduction of a 0.9% NaCl solution into the wall of the bladder
6 группа интактные животные 6 group intact animals	8	ничего не введено nothing entered

Deviation). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Корреляционную зависимость между показателями в крови и моче рассчитывали по коэффициенту корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования уровня фактора роста нервов в экспериментальных группах представлены в таблице 2. Анализ концентрации фактора роста нервов в первый день исследования выявил статистически значимое повышение уровня биомаркера в крови во всех группах по сравнению с контрольной. Так, в I группе уровень NGF превышал контрольный на 46,0% ($p < 0,05$), во II группе – на 41,0% ($p < 0,05$), в III группе – на 60,4% ($p < 0,01$), в IV и V группах – на 71,3 ($p < 0,01$) и 44,0% ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень повышения уровня NGF наблюдался в IV группе животных. В этот же срок обследования уровень NGF в моче лишь в IV группе статистически значимо превышал контрольный (на 68,2%, $p < 0,01$), в других группах различие было незначительным. Спустя 14 дней сохранялся повышенный уровень NGF в крови во всех группах по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), но особенно выраженная разница отмечалась в IV группе – 90,1% ($p < 0,001$). Концентрация NGF в моче во всех группах была выше контрольной, но статистически значимое различие наблюдалось в IV группе – 85,0% ($p < 0,001$).

Обращала на себя внимание широкая вариабельность значений NGF в крови в первые сутки у кроликов III, IV и V групп, а в моче – в IV группе. Спустя 14 суток значительная вариабельность значений наблюдалась в крови животных I и IV групп, в моче – лишь в IV группе.

При внутригрупповом анализе уровня NGF в каждой из экспериментальных групп выявлялась следующая тенденция:

- в I группе наблюдения отмечалась тенденция к увеличению уровня NGF в различные сроки, причем как в крови, так и в моче. Через 14 дней после создания модели в этой группе по сравнению с начальным значением отмечалось повышение содержания NGF в крови на 35,1% ($p < 0,05$), в моче – на 8,7%.
- во II группе на 14 сутки исследования отмечалось незначительное снижение уровня фактора роста нервов.

- в III группе концентрация NGF в крови уменьшилась на 29,3%, тогда как в моче увеличилась на 14,3%.

- в IV группе спустя 14 суток по сравнению с первым днем после введения мочи определялось существенное возрастание уровня NGF в крови и моче, соответственно на 65,5% ($p < 0,01$) и 52,7% ($p < 0,05$).

- в V группе отмечалось снижение концентрации NGF в крови и моче, разница с начальным сроком наблюдения в крови составила 30,8%, в моче – 30,5%.

При определении коэффициента корреляции между величинами NGF в крови и моче выявлены разнонаправленные связи (табл. 3). Сильная положительная, статистически значимая корреляция отмечалась во II группе на 14 день исследования. В контрольной группе отмечалась слабая положительная связь между величинами NGF в крови и моче.

Таблица 3. Коэффициент корреляции между показателями фактора роста нервов в крови и моче
Table 3. Correlation coefficient between indicators of nerve growth factor in blood and urine

Группы Groups	Период исследования Study period	
	1 сутки 1 day	14 суток 14 days
I (n=8)	+0,163	-0,088
II (n=7)	-0,219	+0,715 ($p=0,05$)
III (n=8)	+0,294	+0,415
IV (n=15)	+0,215	+0,216
V (n=7)	+0,691	-0,330
VI (n=8)	-0,059	+0,880 ($p=0,01$)

Следовательно, более выраженные изменения уровня NGF в крови и моче по сравнению с контрольной группой отмечаются в модели ИЦ/СБМП с введением в стенку мочевого пузыря мочи. Уровни NGF в крови у животных II группы коррелировали с уровнями NGF в моче. Сопоставление показателей контрольной группы с I, II, III и V группами выявило статистически значимые изменения в крови и их отсутствие в моче. При этом уровень NGF у животных с моделью ИЦ/СБМП на основе введения мочи в стенку мочевого пузыря статистически значимо отличался от показателей других вариантов моделей, а также с контактной группой. Динамическое исследование показало статистически значимые изменения концентрации NGF у животных в моделях с введением мочи в стенку мочевого пузыря.

Таблица 2. Уровень фактора роста нервов в крови и моче в группах обследования в течение эксперимента
Table 2. The level of nerve growth factor in blood and urine in the examination groups during the experiment)

Группы Groups	Период исследования 1 сутки Study period 1 day	Период исследования 14 суток Study period 14 days	Период исследования 14 суток Study period 14 days	
	уровень NGF NGF level		уровень NGF NGF level	
	кровь, нг/мл blood, ng/ml	моча, нг/мл urine, ng/ml	кровь, нг/мл blood, ng/ml	моча, нг/мл urine, ng/ml
I (n=8)	12,95±2,34 [8,5; 15,4]	9,71±0,51 [8,5; 10,5]	19,95±7,47* [14,1; 47]	10,64±0,37 [10,1; 11,4]
II (n=7)	11,84±1,33 [9,4; 15,3]	11,36±2,78 [8,1; 21,1]	11,34±0,49 [10,3; 12,2]	9,34±0,55 [8,1; 10,5]
III (n=8)	17,64±8,43 [10,2; 48,3]	10,51±1,06 [8,5; 13,2]	13,64±0,86 [12,1; 15,3]	12,26±1,83 [9,8; 17,4]
IV (n=15)	24,33±16,30* [6,9; 68]	30,39±27,46* [9,6; 155,1]	70,62±21,63*,** [42,5; 125,8]	64,26±22,84*,** [26,4; 155,1]
V (n=7)	12,47±5,02 [4,7; 21,8]	13,3±1,91 [9,6; 16,6]	9,53±0,95 [7,8; 10,9]	10,19±1,01 [8,5; 12,0]
VI (n=8)	6,99±1,84 [4,3; 9,4]	9,65±0,6 [8,5; 10,7]		

Примечание: * – статистическая значимость различий с 6 (контрольной) группой; ** – между сроками исследования ($p < 0,05-0,001$)
Note: * – statistical significance of differences with 6 (control) group; ** – between the periods of the study ($p < 0,05-0,001$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами рассмотрены 5 вариантов экспериментальных моделей ИЦ/СБМП, из которых 3 (I, II, III группы) – химические модели, 1 модель – введение мочи в стенку пузыря (IV группа), 1 модель с введением физ. раствора и группа с интактными кроликами. У животных всех групп исследован уровень фактора роста нервов спустя 1 и 14 дней.

Известно, что этиология ИЦ/СБМП включает воспалительные, аутоиммунные, нейротоксичные и сосудистые компоненты. Помимо этого, исчезновение гликозаминогликанового слоя из поверхностного уротелия и мочевого токсичность были предложены в качестве патофизиологических механизмов [18]. Проведенное нами исследование выявило статистически значимое повышение концентрации исследуемого NGF в крови у животных всех экспериментальных вариантов, но особенно высокий уровень определялся в группе с введением мочи в подслизистую мочевого пузыря, причем, как в крови, так и в моче. Полученные нами результаты сопоставимы с данными ряда исследователей [15]. Имеются также сообщения о повышенном уровне NGF в воспаленной ткани мочевого пузыря в моделях ИЦ на крысах [13,14].

Многие исследователи считают NGF потенциальным биомаркером ИЦ/СБМП. Установлено, что уровень NGF в моче может служить биомаркером для диагностики ИЦ/СБМП, биомаркером в моче для дифференциальной диагностики этого заболевания и гиперактивного мочевого пузыря, а также является прогностическим фактором [13]. Следует отметить, что после сообщений, о том, что воспаление увеличивает экспрессию NGF, интерес к нему возрос,

как важному показателю воспаления ИЦ/СБМП. Фундаментальные исследования показали, что воспаление вызывает нейропластичность, которая приводит к повышению уровня NGF в мочевом пузыре и генерирует ИЦ/СБМП [13]. Ряд авторов считает, что NGF играет важную роль в патогенезе ИЦ/СБМП [12,13].

Мы исследовали уровень NGF в динамике. Сравнительный анализ показал, что через 14 суток уровень NGF статистически значимо повышается в группе животных с моделью, созданной введением мочи в стенку мочевого пузыря. Заметная тесная корреляция ($p=0,05$) выявлялась у животных с моделью, созданной инъекцией протамина сульфата.

Наличие повышенного уровня NGF в крови и моче при ИЦ/СБМП, по-видимому, вызвано воспалительными компонентами, а выраженное повышение уровня NGF у животных с созданной моделью введением мочи в стенку мочевого пузыря обусловлено токсичностью компонентов мочи и развитием хронического воспаления.

ВЫВОДЫ

1. У кроликов с моделированием ИЦ/СБМП путем введения 70% раствора спирта, протамин сульфата, HCl, NaCl и введения мочи в подслизистую оболочку мочевого пузыря отмечаются статистически значимо высокие уровни фактора роста нервов в крови.

2. Среди часто используемых экспериментальных моделей ИЦ/СБМП наиболее стабильной моделью, обеспечивающей длительный эффект, является введение мочи в стенку мочевого пузыря. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Birder L, Andersson K-E. Animal Modelling of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int Neurourol J* 2018;22(Suppl 1):S3-9. doi: 10.5213/inj.1835062.531.
- Kwon W-A. Animal Model of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int Neurourol J* 2018; 22 (Suppl 1): S1-2. doi: 10.5213/inj.1820edi.001.
- Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, Bradley CS, Kreder K, Lutgendorf S. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Associations with painful symptoms. *PAIN* 2014;155(9): 1755-1761. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.029.
- Миркин Я.Б., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть I – патогенез. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):96-100. [Mirkin Ya.B., Karapetyan A.V., Shumov S.Yu. Interstitial cystitis – pathogenesis, diagnosis and treatment strategies: an update. Part 1 – pathogenesis. *Экспериментальная и клиническая урология=Experimental and clinical urology* 2017;(4):96-100. (In Russian)].
- Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *Русский медицинский журнал* 2010;18(17):1084-1089. [Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Korsunskaya I.L., Kovylyina M.V., Tsybula O.A. Modern aspects of the diagnosis and treatment of bladder pain syndrome / interstitial cystitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal* 2010;18(17):1084-1089 (In Russian)].
- Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int Neurourol J* 2016; 20(Suppl 2): S95-104. doi: 10.5213/inj.1632712.356
- Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, Erbagci A, Ustun A, Karakok M. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. *Urol Ann* 2014;6:122-6. doi: 10.4103/0974-7796.130553
- Song PH, Chun SY, Chung JW, Kim YY, Lee HJ, Lee JN, et al. Comparison of 5 different rat models to establish a standard animal model for research into interstitial cystitis. *Int Neurourol J* 2017;21(3):163-170. doi: https://doi.org/10.5213/inj.1734898.449
- Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol* 2016; 23(7): 542-549. doi: 10.1111/iju.13118
- Liu HT, Jiang YH, Kuo HC. Alteration of urothelial Inflammation, apoptosis, and junction protein in patients with various bladder conditions and storage bladder symptoms suggest common pathway involved in underlying pathophysiology. *Low Urin Tract Symptoms* 2015;7(2):102-107. doi: 10.1111/luts.12062
- Chen W, Ye DY, Han DJ, Fu GQ, Zeng X, Lin W, Liang Y. Elevated level of nerve growth factor in the bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a meta-analysis. *Springer plus* 2016;5(1):1072. doi: 10.1186/s40064-016-2719-y.
- Chang D, Hsu E, Hottinger D, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res* 2016;9:373-383. doi: 10.2147/JPR.S89061
- Qu H-C, Zhang W, Yan S, Liu Y-L, Wang P. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9):e106321. doi: 10.1371/journal.pone.0106321
- Liu H-T, Kuo H-C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urological Science* 2015; 26(4): 225-229. doi:10.1016/j.urol.2015.02.002
- Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(2):101-110. doi:10.1038/ncpuro0408
- Schneegelsberg B, Sun TT, Cain G, Bhattacharya A, Nunn PA, Ford AP, et al. Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R534-R547. doi: 10.1152/ajpregu.00367.2009
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильниковой. Москва: ИРБИС, 2017:336 с. [Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. Trans. from English under the editors I.V. Belozertseva, D.V. Blinova, M.S. M.: IRBIS, 2017:336 p].
- Sand PK. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med* 2006;51(3 Suppl):234-240.

Сведения об авторе:

Шолан Рашиад Фархад оглы – д.м.н.; заведующий отделением «Почечные болезни и трансплантология» Республиканского лечебно-диагностического Центра МЗ Азербайджанской Республики г. Баку, Азербайджанская Республика, drashad@hotmail.com
Sholan Rashad Farhad oglu – Doctor of Medical Sciences; Head of the Department of Kidney Diseases and Transplantology, Republican Medical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan Republic, drashad@hotmail.com
ORCID 0000-0002-1047-167X

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.09.19.
Received: 02.09.19.

Принята к публикации: 19.09.19
Accepted for publication: 19.09.19.