

ЗНАЧЕНИЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ УРОЛИТИАЗА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н. С. Тагиров¹, Н. В. Хайцев², Т. Х. Назаров³, Н. К. Гаджиев⁴, А. З. Лихтшангоф²

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

² ГБОУВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

³ ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

⁴ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

THE SIGNIFICANCE OF ANDROGENOUS DEFICIENCY IN PATHOGENESIS OF UROLITHIASIS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES

N. S. Tagirov¹, N. V. Haitsev², T. H. Nazarov³, N. K. Gadzhiev⁴, A. Z. Likhtshangof²

¹ St. Petersburg GBUZ "Holy Martyr Elizabeth City Hospital," St. Petersburg Health Committee

² GBOUVPO "Saint Petersburg State Pediatric Medical University", Russian Federation Ministry of Health

³ FGBOUVO "II Mechnikov Northwest State Medical University", Russian Federation Ministry of Health

⁴ FGBU "AM Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine", Russian Federation Ministry of emergencies

Резюме. Проведена оценка значения андрогенного дефицита и стресса в развитии уролитиаза в экспериментальном исследовании с использованием «этиленгликолевой» модели мочекаменной болезни (МКБ) на 60 крысах-самцах. Моделирование производили путем добавления в питьевую воду на протяжении всего эксперимента 1% раствора этиленгликоля. Андрогенный дефицит воспроизводили кастрацией животных. Использование этиленгликолевой модели приводило через 3–4 нед к развитию значительных нарушений со стороны органов мочевыделительной системы, в том числе образованию микроконкрементов в почках. Выраженность развившихся под влиянием этиленгликоля изменений органов мочевого выделения и метаболических сдвигов была максимальной на фоне андрогенного дефицита. Исследование уровня половых и гонадотропных гормонов было проведено у 82 мужчин, страдающих МКБ, и 50 здоровых в возрасте от 30 до 82 лет. Влияние андрогенного дефицита на развитие МКБ подтверждается достоверным снижением у больных МКБ мужчин в сравнении со здоровыми общего тестостерона крови и индекса свободного тестостерона, а также повышением уровней глобулина, связывающего половые стероиды, и лютеинизирующего гормона (табл. 2, библи. 8 ист.).

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, тестостерон, экспериментальная модель уролитиаза, андрогенный дефицит, крысы, уровни половых и гонадотропных гормонов у мужчин.

Abstract. 60 albino male rats were studied in "ethylene glycol" experimental rat model reproducing urolithiasis for the assessment of androgenous deficiency role in the development of this disease. "Ethylene glycol" model consisted of adding 1% ethylene glycol solution to drinking water for 4 weeks. Androgenous deficiency was reproduced by castration. The experimental model has successfully produced urolithiasis with considerable disturbances in the structure and function of kidneys including microconcrement formation. Androgenous deficiency (castration) was shown to considerably boost the development of urolithiasis caused by ethylene glycol. A study of sexual and gonadotropin-releasing hormones was performed in 82 male patients suffering from urolithiasis, and 50 healthy male persons aged 30 to 82 years. The influence of androgen deficiency on the development of the urolithiasis was revealed: a significant reduction of total blood testosterone and free testosterone index, as well as increased levels of globulin binding sex steroids, and luteinizing hormone coincided with urolithiasis development (2 tables, bibl.: 8 refs).

Key words: urolithiasis, testosterone, rat urolithiasis experimental model, androgenous deficiency, levels of sexual and gonadotropin-releasing hormones in men.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в связи с постоянным ростом распространенности мочекаменной болезни (МКБ), составляющим ежегодно 0,5–5,3%, весьма актуальны исследования, посвященные детальному выяснению патогенеза этого заболевания [5, 8]. У 72% больных эта патология развивается в возрасте 30–60 лет, преимущественно у мужчин [1]. Единая концепция, учитывающая все причинные факторы и условия возникновения уролитиаза и механизмы его развития, до настоящего момента не выработана. Высок интерес к исследованию возможных эндогенных причин уролитиаза, в частности метаболического синдрома. Многие отечественные и

зарубежные ученые относят метаболический синдром не только к факторам риска мочекаменной формы заболевания, но даже считают мочекаменную болезнь новым его компонентом [3]. Имеется также много данных о роли стероидных гормонов в патогенезе МКБ. Есть основания предполагать, что андрогенный дефицит может ускорять ее развитие [4]. Тем не менее убедительных доказательств роли андрогенного дефицита в патогенезе МКБ пока нет. Хотя данные ряда клинических исследований позволяют предполагать, что на фоне дефицита мужских половых гормонов МКБ прогрессирует гораздо быстрее и активнее, использование экспериментальной модели МКБ дает возможность получить более убедительные доказательства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния андрогенного дефицита (кастрации) на течение мочекаменной болезни у крыс на экспериментальной модели МКБ и исследование андрогенного статуса у мужчин с МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. В исследование включено 60 самцов-альбиносов серых крыс Wistar (*Rattus norvegicus*, John Berkenhout, 1769) массой тела на момент включения в эксперимент 220–240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Подопытные крысы после поступления из питомника проходили 14-дневный период карантина в карантинном блоке вивария с целью исключения из эксперимента животных с соматической и/или инфекционной патологией. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 544-ст) и локальными актами СПбГПМУ, регламентирующими проведение научно-исследовательских работ с использованием лабораторных животных. Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123».

В исследовании использовали наиболее широкоупотребимую этиленгликолевую модель мочекаменной болезни (добавление в питьевую воду на протяжении 37 сут 1% раствора этиленгликоля [2]), индуцирующего развитие экспериментального оксалатного нефролитиаза. Этиленгликоль в организме медленно окисляется с образованием щавелевой кислоты, которая затем выводится почками. Данная модель является общепринятой и наиболее адекватно воспроизводит нефролитиаз человека. Андрогенный дефицит воспроизводили удалением половых желез (кастрацией) в условиях общего обезболивания (инъекционный золотильный наркотик) за 5 сут перед включением животных в исследование и началом введения этиленгликоля.

Рандомизацию животных осуществляли методом случайных чисел. Были сформированы три экспериментальные группы:

1. «Контроль» (n = 12) — здоровые интактные крысы, у которых производили оценку изучаемых показателей для расчета фоновых референсных значений («нормальные показатели»).

2. «Этиленгликолевый нефролитиаз» (n = 24) — крысы, у которых моделировали развитие мочекаменной болезни путем отравления этиленгликолем.

3. «Этиленгликолевый нефролитиаз + андрогенный дефицит» (n = 24) — кастрированные крысы, у которых моделировали развитие мочекаменной болезни путем отравления этиленгликолем.

Оценку тяжести патологического процесса производили на 28-е и 37-е сут эксперимента. Перед выведением из эксперимента всех животных взвешивали, в указанных контрольных точках помещали в метаболические клетки, осуществляли сбор мочи за 12 ч, после чего производили взятие крови и тканей почек. Взятие крови производили путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные системы «Monovette» (Германия) в объеме 6 мл. После процедуры взятия крови животные подвергались эвтаназии и аутопсии. Все манипуляции с животными производили в условиях общего обезболивания.

Обработку крови осуществляли сразу после ее взятия [6]. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы производили центрифугирование крови с ускорением 240 g в течение 7 мин и последующим перенесением плазмы в другую пластиковую пробирку. Обогащенную тромбоцитами плазму получали из обогащенной путем центрифугирования с ускорением 1200 g в течение 15 мин и последующим перенесением плазмы в другую пластиковую пробирку.

Исследование мочи и крови осуществляли ежесуточно. Оценивали суточный диурез, относительную плотность мочи, эритроциты в моче, концентрацию белка, глюкозы в крови и моче, содержание креатинина и мочевины в крови.

Фиксацию фрагментов почек крыс и их гистологическую обработку производили общепринятыми методами после взятия материала на 37-е сут исследования. Окраску обзорных препаратов производили гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование производили светооптическим методом. Выявление кальциево-оксалатных микроконкрементов осуществляли методом Коса [7].

Исследование уровня половых и гонадотропных гормонов было проведено у 82 мужчин, страдающих МКБ, и 50 здоровых в возрасте от 30 до 82 лет. Концентрации гормонов определяли иммуноферментным методом.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ SPSS for Windows. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных производилась путем расчета критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и U-критерия Манна–Уитни (при распределении вариантов в выборочной совокупности, отличном от нормально-го). Сравнение средних данных зависимых выборок

осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Моделирование мочекаменной болезни путем добавления этиленгликоля в питьевую воду приводило к развитию значительных нарушений со стороны органов мочевыделительной системы (табл. 1). Поражение почек у крыс, усиленное андрогенным дефицитом, сопровождалось существенными изменениями массы тела животных. В группе крыс с этиленгликолевой нефропатией средняя масса тела на 28-е сут исследования существенно снизилась до $189,5 \pm 12,5$ г, что было статистически значимо на 49 г ниже, чем в контрольной группе ($238,5 \pm 9,5$ г, $p < 0,001$). К 37-м сут эксперимента уменьшение массы тела подопытных животных было менее выраженным и составило в среднем 4,5 г ($185,0 \pm 9,5$ г). Андрогенный дефицит не оказал значительного влияния на динамику массы тела подопытных животных. Во всех контрольных точках исследования масса животных обследуемой группы статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя у некастрированных крыс ($p > 0,05$).

Снижение общей массы тела подопытных крыс при интоксикации этиленгликолем сопровождалось

незначительным увеличением относительной массы почек, которая составляла $9,8 \pm 1,9$ мг/100 г массы тела (28-е сут) и $9,9 \pm 2,3$ мг/100 г массы тела (37-е сут), что превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($8,2 \pm 1,1$ мг/100 г массы тела животного). Значительной динамики исследуемого показателя на фоне андрогенного дефицита не установлено.

Обоснованность выбора моделей мочекаменной болезни наиболее ярко подтверждается при анализе основных биохимических параметров крови и мочи подопытных животных. Результаты представлены в табл. 1. Интоксикация этиленгликолем приводила к прогрессирующему уменьшению суточного объема мочи, достоверно отличающемуся от нормальных показателей на всем протяжении эксперимента, значительной гематурии, протеинурии и глюкозурии. На фоне недостатка половых гормонов наблюдали более тяжелое течение МКБ, что выражалось в развитии гипергликемического и глюкозурического синдромов, нарушении азотистого обмена достоверно более высоких степеней тяжести, чем у некастрированных крыс.

Развитие мочекаменной болезни приводило к характерным для нефролитиаза морфологическим изменениям почек подопытных животных. При макроскопическом исследовании существенных различий в строении органов между кастрированными крысами и крысами с нормальным уровнем половых гормонов не установлено. Почки у живот-

Таблица 1

Влияние препарата «Ремаксол» на динамику биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние почек крыс с МКБ

Исследуемые параметры	Сутки	n	Обследуемые группы		
			контроль	этиленгликолевый нефролитиаз	этиленгликолевый нефролитиаз + андрогенный дефицит
Общий белок, г/л, кровь	28	12	$65,9 \pm 2,15$	$37,1 \pm 3,85^1$	$40,0 \pm 2,86^1$
	37	12		$42,8 \pm 2,24^1$	$39,5 \pm 3,03^1$
Общий белок, г/л, моча	28	12	$1,9 \pm 0,11$	$16,9 \pm 2,38^1$	$17,5 \pm 4,10^1$
	37	12		$17,0 \pm 4,15^1$	$18,0 \pm 4,07^1$
Глюкоза, ммоль/л, кровь	28	12	$6,8 \pm 0,33$	$11,5 \pm 1,10^1$	$16,9 \pm 2,03^{1,2}$
	37	12		$17,0 \pm 2,14^1$	$22,4 \pm 1,80^{1,2}$
Глюкоза, ммоль/л, моча	28	12	$1,2 \pm 0,07$	$6,0 \pm 0,18^1$	$7,9 \pm 1,10^{1,2}$
	37	12		$7,3 \pm 1,01^1$	$7,8 \pm 1,31^1$
Креатинин, мкмоль/л, кровь	28	12	$64,0 \pm 5,10$	$104,6 \pm 21,34^1$	$131,0 \pm 16,02^1$
	37	12		$140,2 \pm 15,80^1$	$166,1 \pm 16,20^1$
Мочевина, ммоль/л, кровь	28	12	$6,2 \pm 0,95$	$9,3 \pm 1,07^1$	$12,0 \pm 2,30^1$
	37	12		$11,1 \pm 1,24^1$	$15,2 \pm 103^{1,2}$
Диурез, мл/100 г	28	12	$2,9 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2^1$	$2,2 \pm 0,3$
	37	12		$1,5 \pm 0,2^1$	$1,9 \pm 0,4^1$
Плотность мочи, ед.	28	12	$1,027 \pm 0,010$	$0,933 \pm 0,082$	$0,944 \pm 0,090$
	37	12		$0,997 \pm 0,030$	$0,989 \pm 0,060$
Эритроциты в моче, ед/п. з.	28	12	0–1	$4–9^1$	$5–7^1$
	37	12		$11–19^1$	$13–17^1$

n — объем выборки.
¹ — отличия от контрольных значений достоверны ($p < 0,05$).
² — отличия от значений группы «Этиленгликолевый нефролитиаз» достоверны ($p < 0,05$).

ных обеих экспериментальных групп увеличены в размерах. Ткани почек отечны, мозговое вещество гиперемировано, в корковом слое отмечалось чередование участков гиперемии и ишемии. Гистологический анализ показал наличие нарушений микроциркуляции, выражающихся в гиперемии мозгового и прилегающих областей коркового слоя. Вены и венулы увеличены в размерах, количество капилляров увеличено. Периваскулярная область умеренно инфильтрирована лейкоцитами. Канальцевый аппарат нефронов существенно неизменен, просвет канальцев местами расширен. Гистохимически в мозговом веществе почек выявляются многочисленные кальциевые микроконкременты.

Несмотря на схожесть морфологических признаков МКБ в обеих экспериментальных группах, было показано, что в целом андрогенный дефицит ускорял и утяжелял развитие заболевания. В частности, микроконкременты у сосочка почки кастрированных крыс образовывались немного раньше и были многочисленнее и крупнее, чем у животных, находившихся на этиленгликолевом вспаивании, но без кастрации.

2. Исследование уровня половых и гонадотропных гормонов проведено у 82 мужчин с МКБ в возрасте от 30 до 82 лет. Из них у 43 (52,4%) обнаружены симптомы возрастного андрогенного дефицита: у 19 пациентов уровень тестостерона находился на нижней границе нормы, а у 24 пациентов — ниже нормы. Для объективной оценки гормонального статуса у больных уролитиазом была создана группа из 50 здоровых мужчин того же возраста, у которых показатели уровня половых гормонов в плазме крови были взяты за норму. Результаты исследования представлены в табл. 2. Из нее видно, что при МКБ наблюдается достоверное снижение общего тестостерона в крови у пациентов с уролитиазом более чем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми мужчинами. В среднем он составил $14,63 \pm 0,89$ нмоль/л, а у здоровых пациентов — $23,47 \pm 0,27$ нмоль/л. Нормальный уровень общего тестостерона (12–33 нмоль/л) отмечался у 58 (70,7%) мужчин с МКБ. У остальных 24 (29,3%) мужчин, больных уролитиазом, уровень общего тестостерона был снижен, отмечался возрастной андрогенный дефицит.

Уровень глобулина, связывающего половые стероиды, достоверно отличался у здоровых и мужчин, больных уролитиазом (см. табл. 2). При МКБ его значение было выше более чем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. В среднем он составил $50,8 \pm 2,86$ нмоль/л, а у здоровых — $31,94 \pm 0,5$ нмоль/л. Нормальный уровень данного глобулина в крови (15–60 нмоль/л) был выявлен у 55 (67,1%) пациентов, у остальных 27 (32,9%) пациентов он был повышен.

У обследуемых мужчин, больных уролитиазом, также наблюдалось достоверное снижение индекса свободного тестостерона — почти в 2 раза. Данный показатель в среднем составил $39,8 \pm 3,89\%$, а у здоровых — $72,56 \pm 0,57\%$. Нормальный индекс (не ниже 60%) был обнаружен лишь у 34 (41,5%) пациентов, у остальных пациентов более чем в половине случаев (58,5%) индекс свободного тестостерона был снижен.

Средний показатель лютеинизирующего гормона в крови у здоровых мужчин равнялся $4,56 \pm 0,17$ мМЕ/мл. У пациентов с уролитиазом он оказался почти в 2 раза выше (см. табл. 2). Повышение уровня лютеинизирующего гормона наблюдалось у каждого третьего мужчины, страдающего МКБ (32,9%).

Различия во всех случаях достоверны ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспроизведена модель мочекаменной болезни у лабораторных крыс: поражение почек достигнуто путем добавления в питьевую воду этиленгликоля (1% раствор). Модель характеризовалась развитием олигурии, нарушениями азотистого и углеводного обмена, изменениями гистеоархитектоники почек и отложением в паренхиме органа кальциевых микроконкрементов. Моделирование МКБ на фоне андрогенного дефицита приводило к усугублению тяжести течения и ускорению развития патологического процесса. Влияние андрогенного дефицита на развитие МКБ подтверждается клиническими данными: достоверным снижением у больных мужчин в сравнении со здоровыми общего тестостерона крови и индекса свободного тестостерона, а также повышением уровней глобулина, связывающего половые стероиды, и лютеинизирующего гормона.

Таблица 2

Показатели гормонального статуса у здоровых и больных уролитиазом мужчин

Показатель (норма)	Здоровые (n = 50)	p	Пациенты с МКБ (n = 82)
Тестостерон (12–33 нмоль/л)	$23,47 \pm 0,27$	<0,001	$14,63 \pm 0,89$
	19,0–24,7		4,7–27,6
Глобулин, связывающий половые стероиды (15–60 нмоль/л)	$31,94 \pm 0,5$	<0,001	$50,8 \pm 2,86$
	24,0–35,3		18,6–84,0
Индекс свободного тестостерона (70–100%)	$72,56 \pm 0,57$	<0,001	$39,8 \pm 3,89$
	67–76		5,6–79,0
Лютеинизирующий гормон (1–9 мМЕ/мл)	$4,56 \pm 0,17$	<0,001	$8,53 \pm 0,67$
	3,0–6		2,0–18,0

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Васильев А. Г., Гаджиев Н. К., Тагиров Н. С., Лихтшангоф А. З. Значение аналитических концентраций камнеобразующих веществ и естественных комплексообразователей в моче при двустороннем нефролитиазе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11: Медицина. 2015; 1: 91–100.
2. Жариков А. Ю., Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. и др. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. Нефрология. 2009; 4: 37–50.
3. Васильев А. Г., Комяков Б. К., Тагиров Н. С., Мусаев С. А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении кораллоподобного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–186.
4. Тагиров Н. С., Назаров Т. Х., Васильев А. Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 30–33.

5. Трашков А. П., Васильев А. Г., Дементьева Е. А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
6. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A., Yurova M. N., Semenchenko A. V., Tyndyk M. L., Panchenko A. V., Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Khaitsev N. V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. Cell Cycle. 2015; 14 (1): 46–55.
7. Indridason O. S., Birgisson S., Edvardsson V. O. et al. Scand. J. Urol. Nephrol. 2009; 40 (3): 215–220.
8. Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Rev. Urol. 2010; 12 (2–3): 86–96.

REFERENCES

1. Vasil'ev A. G., Gadzhiev N. K., Tagirov N. S., Likhtshangof A. Z. Znachenie analiticheskikh kontsentratsiy kamneobrazuyushchikh veshchestv i estestvennykh kompleksoobrazovateley v moche pri dvustoronnem nefrolitiaze [The significance of analytic concentrations of stone-forming substances and natural complexing agents in the urine of patients with bilateral nephrolithiasis]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11: Meditsina. 2015; 1: 91–100. (in Russian)
2. Zharikov A. Yu., Zverev Ya. F., Bryukhanov V. M. i dr. Mekhanizm formirovaniya kristallov pri oksalatnom nefrolitiaze [The mechanism of crystals formation by oxalate nephrolithiasis]. Nefrologiya. 2009; 4: 37–50. (in Russian)
3. Vasil'ev A. G., Komyakov B. K., Tagirov N. S., Musaev S. A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaza [Transcutaneous nefrolitotripsy in treatment of coral-like nephrolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2009; 4: 183–186. (in Russian)
4. Tagirov N. S., Nazarov T. Kh., Vasil'ev A. G. i dr. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [The experience of percutaneous nephrolithotripsy

and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4: 30–33. (in Russian)

5. Trashkov A. P., Vasil'ev A. G., Dement'eva E. A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative characteristics of plasma component of hemostasis disorders in rats during the development of experimental tumors of different histological types]. Vestnik Rossiyskoy voennomeditsinskoy akademii. 2011; 1: 148–153. (in Russian)
6. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A., Yurova M. N., Semenchenko A. V., Tyndyk M. L., Panchenko A. V., Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Khaitsev N. V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. Cell Cycle. 2015; 14 (1): 46–55.
7. Indridason O. S., Birgisson S., Edvardsson V. O. et al. Scand. J. Urol. Nephrol. 2009; 40 (3): 215–220.
8. Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Rev. Urol. 2010; 12 (2–3): 86–96.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Авторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку публикации, Н. С. Тагиров, Т. Х. Назаров, Н. К. Гаджиев — в клиническую часть, Н. В. Хайцев — в патофизиологическую часть, А. З. Лихтшангоф — в обработку результатов и написание текста статьи.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors declare no conflict of interest in relation to the publication of this article. All authors contributed equally important contribution into research and preparation of this paper; N. S. Tagirov, H. Nazarov and N. K. Gadzhiev — into clinical part, N. V. Haitsev — into pathophysiological part, A. Z. Likhtshangof — into processing of results and academic writing.

Данные об авторе, ведущем переписку

Лихтшангоф Александр Зиновьевич, к. м. н., профессор кафедры гуманитарных дисциплин и биоэтики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100 Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
Тел. +79062440126
e-mail: zinovich@list.ru

Corresponding author

Likhtshangof Aleksandr Zinov'evich, M. D., Ph. D., prof. of Medical Humanities and Bioethics Dept. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, bld. 2, Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russia.
Phone: +79062440126
e-mail: zinovich@list.ru