

Роль свободнорадикального окисления в почках в нефропротекторном действии блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона при экспериментальном сахарном диабете

Жариков А.Ю.^{1,2}, Филинова С.О.¹, Мазко О.Н.¹, Макарова О.Г.¹,
Бобров И.П.¹, Брюханов В.М.¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (НИИФФМ)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние эплеренона на активность свободнорадикального окисления и функции почек крыс при экспериментальном сахарном диабете, вызванном стрептозотоцином.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 36 самцах крыс линии Вистар. Сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг. Эплеренон вводили в желудок в дозе 50 мг/кг.

Результаты. Установлено, что эплеренон при экспериментальной диабетической нефропатии (ДН) существенно ослабляет протеинурию: количество белка в моче становится меньше в 4 раза, чем при нелеченой ДН ($p < 0,001$). В почках под влиянием терапии эплереноном нормализуются структура и функции почечных клубочков, в том числе восстанавливается количество подоцитов, уменьшенное при модели ДН на 37,8%. Активность свободнорадикального окисления (СРО) в почках крыс, получавших эплеренон, усиливается: увеличивается концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов в 1,5 раза ($p = 0,009$) и изменяется по сравнению с показателями контроля активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (снижается в 2,4 раза, $p = 0,002$), каталазы (увеличивается в 1,8, $p < 0,001$) и глутатионпероксидазы (увеличивается в 1,5 раза, $p < 0,001$).

Заключение. При экспериментальной ДН, вызванной у крыс введением стрептозотоцина, эплеренон оказывает нефропротекторное действие, но усиливает оксидативный стресс в почках. Усиление СРО могло быть обусловлено негеномным мембранным действием альдостерона, компенсаторно накапливающегося в условиях длительной блокады минералокортикоидных рецепторов (МКР). Нефропротекторное действие эплеренона можно связать с ослаблением геномных эффектов альдостерона, реализуемых при участии МКР.

Ключевые слова: эплеренон, нефропротекторное действие, свободнорадикальное окисление, экспериментальная диабетическая нефропатия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом АГМУ (протокол № 4 от 30.04.2020).

Для цитирования: Жариков А.Ю., Филинова С.О., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Брюханов В.М. Роль свободнорадикального окисления в почках в нефропротекторном действии блокатора ми-

нералокортикоидных рецепторов эплеренона при экспериментальном сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-29-35>.

The role of free radical oxidation in the kidneys in the nephroprotective action of eplerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist, in experimental diabetes mellitus

Zharikov A.Yu.^{1,2}, Filinova S.O.¹, Mazko O.N.¹, Makarova O.G.¹, Bobrov I.P.¹, Bryukhanov V.M.¹

¹Altai State Medical University (ASMU)
40, Lenina Av., Barnaul, 656038, Russian Federation

²Research Institute of Physiology and Basic Medicine (PhBMRI)
4, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of eplerenone on the activity of free radical oxidation and renal function in rats with experimental diabetes mellitus induced by streptozotocin.

Materials and methods. Experiments were carried out on 36 male Wistar rats. Diabetes mellitus (DM) was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 65 mg/kg. Eplerenone was injected into the stomach at a dose of 50 mg/kg.

Results. It was found that eplerenone in experimental diabetic nephropathy (DN) significantly attenuated proteinuria: the concentration of protein in the urine became 4 times lower than in untreated DN ($p < 0.001$). In the kidneys, eplerenone therapy normalized the structure and function of renal glomeruli and restored the podocyte number, which was reduced by 37.8% in the DN model. Free radical oxidation (FRO) in the kidneys of rats treated with eplerenone increased – the concentration of thiobarbituric acid reactive substances rose by 1.5 times ($p = 0.009$), and changes in the activity of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (a decrease by 2.4 times, $p = 0.002$), catalase (an increase by 1.8 times, $p < 0.001$), and glutathione peroxidase (an increase by 1.5 times, $p < 0.001$) were observed, as opposed to the values in the controls.

Conclusion. In streptozotocin-induced experimental diabetic nephropathy in rats, eplerenone had a nephroprotective effect, but increased oxidative stress in the kidneys. The increase in FRO could be determined by the nongenomic effect of aldosterone, which accumulates under conditions of prolonged mineralocorticoid receptor (MR) blockade. The nephroprotective effect of eplerenone can be associated with the weakening of the genomic effects of aldosterone, realized with the participation of MR.

Key words: eplerenone, free radical oxidation, diabetes mellitus, diabetic nephropathy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at ASMU (Protocol No. 4 of 30.04.2020).

For citation: Zharikov A.Yu., Filinova S.O., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Bryukhanov V.M. The role of free radical oxidation in the kidneys in the nephroprotective action of eplerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist, in experimental diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-29-35>.

ВВЕДЕНИЕ

Оксидативное повреждение почек вносит существенный вклад в развитие диабетической нефропатии (ДН) [1], поэтому актуальны изучение механизмов перекисного окисления в почках, поиск новых

мишеней для таргетной антиоксидантной терапии и разработки на их основе новых фармакологических подходов к лечению ДН.

Выделяют четыре основных механизма развития оксидативного стресса в почках при ДН: прямое угнетение клеточных антиоксидантных систем

глюкозой и ее метаболитами, накопление конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2]. В почках активируется NA-DPH-оксидаза, катализирующая образование активных форм кислорода (АФК) [3]. При поиске новых эффективных методов медикаментозного лечения ДН нерешенным остается важный вопрос – какой из механизмов вносит наибольший вклад в развитие оксидативного стресса? Ответ на него поспособствовал бы целенаправленной, а значит, и более результативной разработке новых фармакологических подходов к лечению ДН.

Мы изучили влияние медикаментозного ингибирования системы РААС на картину оксидативного повреждения почек и течение ДН при экспериментальном сахарном диабете (СД). Для этого в качестве фармакологического «инструмента» был выбран препарат «Эплеренон» – нестероидный блокатор альдостероновых рецепторов, ранее уже исследованный в качестве нефропротектора при ДН [4].

Цель настоящего исследования – изучить влияние эплеренона на активность свободнорадикального окисления (СРО) и функции почек крыс при экспериментальном СД, вызванном стрептозотоцином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 36 самцах крыс линии Вистар в возрасте 2–3 мес и массой тела 300–350 г. Исследование проводилось в соответствии с Директивой 86/609/ЕЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено локальным этическим комитетом АГМУ (протокол № 4 от 30.04.2020). Крыс помещали в индивидуальные метаболические клетки, приспособленные для сбора мочи. Животные находились в условиях режима естественного освещения, комнатной температуры, свободно потребляли воду и корм «Чара» (Ассортимент-Агро, Россия). Все манипуляции с животными проводили в период с 9.00 до 12.00.

В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на три группы: контрольная группа и опытная группа по 13 особей в каждой и группа интактных крыс в количестве 10 особей. В контрольной и опытной группах для моделирования СД крысам внутрибрюшинно однократно вводили 1 мл раствора стрептозотоцина (Applichem, Германия) в дозе 65 мг/кг в цитратном буфере. Для более точного моделирования СД 2-го типа крысам предварительно внутрибрюшинно вводили раствор цитофлавина из расчета дозы никотинамида 115 мг/кг.

Введение никотинамида ослабляет повреждение островков Лангерганса стрептозотоцином и позволяет вызывать умеренную гипергликемию без массивного цитолиза клеток поджелудочной железы [5].

В опытной группе для лечения ДН в течение 3 нед вводили в желудок эплеренон (Польфарма, Польша) в дозе 50 мг/кг 1 раз/сут ежедневно, начиная с 5-й нед после инъекции стрептозотоцина. Доза эплеренона была выбрана по результатам предыдущих исследований нефропротекторного действия препарата при модели СД [4]. В предварительных исследованиях нами показано, что типичные признаки нефропатии у крыс развиваются только к исходу 4-й нед после введения стрептозотоцина [6].

Для оценки функций почек у крыс контрольной и опытной групп до начала моделирования СД, а затем еженедельно определяли концентрацию в моче глюкозы, белка и креатинина и рассчитывали их экскрецию с мочой. Содержание глюкозы, белка и креатинина в моче измеряли с помощью автоматического биохимического анализатора DIRUCS-T240 (Dirui Industrial Co., Китай) с использованием биохимических наборов (ДИАКОН-ДС, Россия).

По истечении 8 нед эксперимента животных подвергали эвтаназии под эфирным наркозом, почки извлекали и промывали изотоническим раствором натрия хлорида. Одну почку использовали для проведения морфологических исследований, вторую – для изучения активности СРО. Активность СРО оценивали согласно методам, приведенным в руководстве [7], по концентрации в почках тиобарбитуратреактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП) и активности антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО).

Для проведения морфологических исследований использовали приборы фирмы Sakkura (Япония). Почки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (Япония). Материал заливали в парафин при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Япония). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали на полуавтоматическом роторном микротоме Accu-Cut SRM (Нидерланды), окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизона в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Япония). Гистохимически определяли нейтральные гликозаминогликаны реактивом Шиффа по Мак-Манусу. Препараты заключали под пленку в аппарате TISSUE-TEK Film (Япония). Морфометрические исследования проводили с использованием

системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME (Германия), цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест-Морфология 5.2. Измеряли площадь почечных клубочков и площадь просветов капилляров, а после специальной компьютерной обработки цифровых фотографий вычисляли в клубочке суммарную площадь сосудистого русла, площадь мезангия и количество подоцитов.

Результаты обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы Statistica 13.3.1 (лицензия JPZ9061448517FAACD-K). Результаты биохимических исследований представлены медианой и интерквартильным размахом $Me (Q_1; Q_3)$. Результаты морфометрических исследований представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистические сравнения между группами проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна – Уитни, сравнения внутри группы – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что у крыс контрольной и опытной групп в течение 8 нед количество выделенной мочи, почечная экскреция глюко-

зы и креатинина статистически значимо превышали исходный уровень и не различались между группами (в табл. 1, 2 и на рис. 1–3 не представлены).

В контрольной и опытной группах на протяжении первых 28 сут моделирования СД почечная экскреция белка существенно возрастала (рис. 1): в контроле – с 2,7 (1,8; 8,7) мг/сут до 11,0 (5,9; 15,3) ($p = 0,004$), в опытной группе – с 3,0 (0,6; 3,8) мг/сут до 10,2 (9,9; 13,4) ($p = 0,002$). Статистически значимые различия между группами не регистрировались. С 5-й по 8-ю нед эксперимента экскреция белка в контроле продолжала увеличиваться и достигала максимума к концу эксперимента – до 36,0 (28,6; 43,2) мг/сут, что было в 13,3 раза больше, чем до эксперимента ($p = 0,001$). После начала введения эплеренона рост почечной экскреции белка прекратился, и вплоть до конца эксперимента экскреция не изменялась относительно показателя, измеренного на 28-й день. Как следствие, на 6–8-ю нед на фоне введения эплеренона почечная экскреция белка была статистически значимо ниже, чем в контроле в указанные периоды времени: через 6 нед уменьшалась в 2,3 раза до 5,0 (3,2; 7,5) мг/сут против 11,6 (5,3; 14,8) мг/сут ($p = 0,018$), через 7 нед – в 1,8 раза до 7,7 (2,6; 10,3) мг/сут против 13,8 (11,6; 16,0) мг/сут ($p = 0,002$), через 8 нед – в 4 раза до 9,0 (3,5; 15,0) мг/сут против 36,0 (28,6; 43,2) мг/сут, $p < 0,001$).

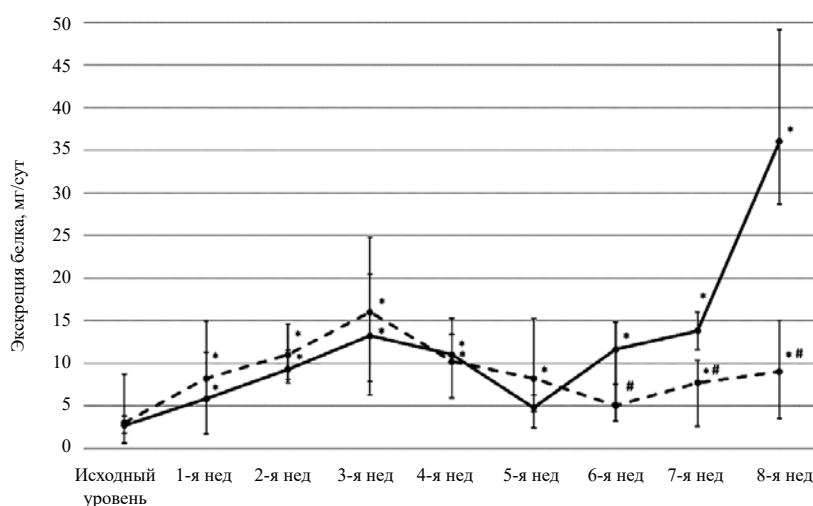
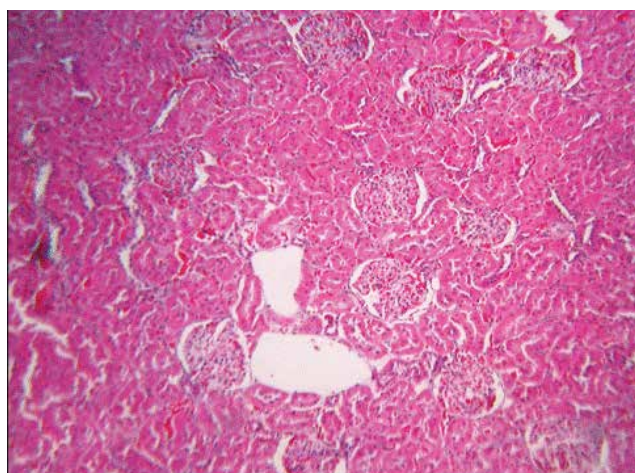


Рис. 1. Динамика экскреции белка с мочой. Статистически значимые различия: * – по сравнению с исходным уровнем, # – между группами

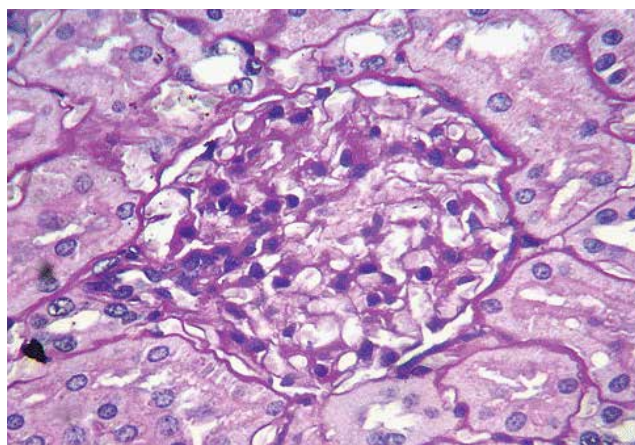
Морфологические исследования почек крыс экспериментальных групп позволили установить, что в контрольной группе почечные клубочки были увеличены в размерах, в клубочках расширилось межкапиллярное пространство за счет накопления ШИК-положительного материала в мезангии (рис. 2). Просветы капилляров клубочков были су-

жены, базальные мембраны капилляров и капсула клубочков – утолщены. Подоциты увеличивались в размерах, их ядра набухали. В интерстиции почки встречались очаги нефросклероза, в этих участках базальные мембраны канальцев становились утолщенными. Нефроциты канальцев были уплощены, просвет канальцев расширялся. Большинство неф-

роцитов находилось в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. В некоторых участках определялась лимфоплазмозитарная инфильтрация.



a



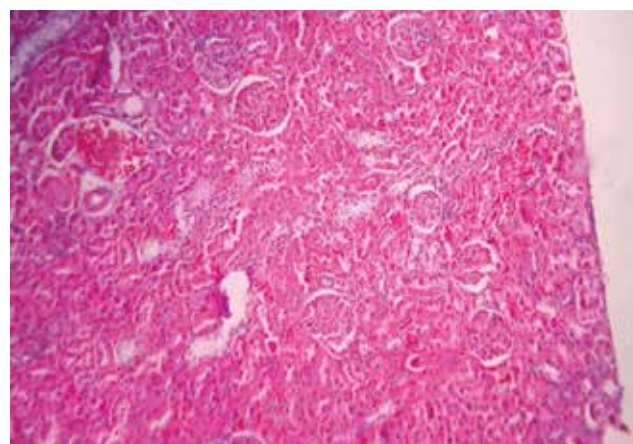
b

Рис. 2. Ткань почки крыс контрольной группы: *a* – увеличение размеров клубочков, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *b* – расширение межкапиллярного пространства и сужение просветов капилляров, окраска по Мак-Манусу, $\times 1\ 200$

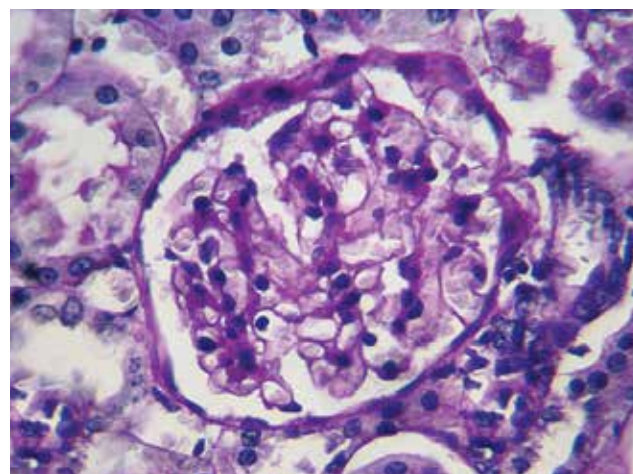
Очаговое расширение межкапиллярного пространства и отложение ШИК-позитивного материала были слабо выражены. Просветы капилляров клубочков преимущественно были широкими, отмечалось полнокровие капилляров. Подоциты были небольшого размера, с округлыми мелкими ядрами. В интерстиции почки явления нефросклероза были минимальными. Морфологическое строение нефроцитов приближалось к норме, явления гиалиново-капельной дистрофии на большинстве участков отсутствовали. Межгрупповое сравнение количественных показателей проведенной морфометрии представлено в табл. 1.

В почках крыс контрольной группы активность КАТ увеличивалась в 2,3 раза, ГПО – в 1,5 раза, ак-

У крыс опытной группы, получавших эплеренон, площадь почечных клубочков уменьшалась (рис. 3).



a



b

Рис. 3. Ткань почки крыс подопытной группы: *a* – уменьшение размеров клубочков, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *b* – уменьшение межкапиллярного пространства и расширение просветов капилляров, окраска по Мак-Манусу, $\times 1\ 200$

тивность СОД снижалась в 2,1 раза относительно активности у интактных животных (табл. 2). Концентрация ТБРП при этом не изменялась.

В опытной группе, получавшей эплеренон, вопреки ожиданиям СРО усиливалось: концентрации ТБРП повышалась в 1,4 раза по сравнению с концентрацией у интактных и контрольных крыс. Активность КАТ становилась в 4,2 раза больше, чем у интактных крыс, и в 1,8 раза больше, чем в контроле. Активность СОД снижалась в 2,4 раза по сравнению с активностью в контроле, и была в 4,9 раза меньше, чем у интактных крыс. Активность ГПО была выше показателя интактных животных в 2,3 раза и превышала активность в контрольной группе в 1,5 раза.

Таблица 1

Морфометрические показатели почечных клубочков у экспериментальных животных, $M \pm m$			
Параметр	Интактные крысы	Контрольная группа	Опытная группа
Площадь почечных клубочков, $\mu\text{м}^2$	6174,7 \pm 257,5	7758,65 \pm 329,5 $p_{\text{инт}} < 0,001$	4810,4 \pm 202,6 $p_{\text{к}} < 0,001$ $p_{\text{инт}} < 0,001$
Суммарная площадь сосудов в клубочке, $\mu\text{м}^2$	2900 \pm 27,4	1148,5 \pm 107,65 $p_{\text{инт}} < 0,001$	1569,65 \pm 282,05 $p_{\text{инт}} < 0,001$
Площадь просвета капилляров клубочка, $\mu\text{м}^2$	47,5 \pm 3,7	24,25 \pm 1,65 $p_{\text{инт}} < 0,001$	31,4 \pm 2,4 $p_{\text{к}} = 0,004, p_{\text{инт}} = 0,001$
Площадь мезангия в клубочках, $\mu\text{м}^2$	4738,7 \pm 43,3	5609,9 \pm 823,1	3733,3 \pm 505,9
Подоциты, ед.	10,2 \pm 0,20	7,4 \pm 0,6 $p_{\text{инт}} < 0,001$	11,8 \pm 0,5 $p_{\text{к}} < 0,001$

Примечание. Уровень статистической значимости относительно интактных крыс – $p_{\text{инт}}$, в подопытной группе относительно контрольной группы – $p_{\text{к}}$ (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Активность свободно радикального окисления в почках крыс экспериментальных групп, $Me (Q_1; Q_3)$			
Параметр	Интактные крысы	Контрольная группа	Подопытная группа
Концентрация ТБРП, $\mu\text{моль/мг}$	6,1 (5,4; 6,9)	6,0 (4,8; 6,6)	8,5 (6,2; 9,9) $p_{\text{инт}} = 0,005, p_{\text{к}} = 0,009$
Активность КАТ, %	14,4 (10,2; 15,6)	32,7 (23,0; 37,7) $p_{\text{инт}} < 0,001$	60,1 (50,5; 64,0) $p_{\text{инт}} < 0,001$ $p_{\text{к}} < 0,001$
Активность СОД, %	18,2 (13,0; 18,5)	8,8 (7,7; 10,3) $p_{\text{инт}} = 0,003$	3,7 (3,4; 5,5) $p_{\text{инт}} < 0,001, p_{\text{к}} = 0,002$
Активность ГПО, %	38,5 (25,2; 41,6)	58,7 (57,5; 60,3) $p_{\text{инт}} < 0,001$	89,5 (88,4; 91,2) $p_{\text{инт}} < 0,001$ $p_{\text{к}} < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс с моделью ДН развивался оксидативный стресс. Через месяц после введения стрептозотоцина на фоне активации СРО повышалась активность основных антиоксидантных ферментов – ГПО и СОД [9]. Это, по-видимому, носит компенсаторный характер в ответ на образование АФК. Через 2 мес после моделирования СД активность СОД снижалась, а активность ГПО и КАТ возрастала. Не исключено, что по мере прогрессирующего роста интенсивности СРО ферментативная активность СОД истощается, а активность ГПО и КАТ подвергается субстратной стимуляции большим количеством АФК. Эплеренон при курсовом введении при экспериментальном СД усиливал оксидативный стресс в почках, но оказывал нефропротекторное действие. Это позволяет сделать вывод – ингибиторы РААС нормализуют функции почечных клубочков и их фильтрационного барьера независимо от влияния на активность СРО в почках при СД.

Усиление СРО в почках при введении эплеренона можно объяснить компенсаторным ростом продукции альдостерона и увеличением его количества в почках [10]. Альдостерон в условиях блокады мине-

ралокортикоидных рецепторов проявляет негеномную активность в виде мембранных эффектов [11]. Одним из таких эффектов, как известно, является активация протеинкиназы С [12]. Этот фермент запускает каскад реакций образования АФК [2].

Блокатор минералокортикоидных рецепторов эплеренон при длительном введении может ослаблять геномные эффекты альдостерона. Основная причина развития протеинурии при ДН – уменьшение количества и ослабление функций подоцитов [13]. Многочисленные исследования свидетельствуют о прямой связи активации минералокортикоидных рецепторов с повреждением подоцитов [14]. В нашем исследовании при модели ДН эплеренон нормализует количество подоцитов и их функциональное состояние и, следовательно, уменьшает протеинурию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При модели ДН нефропротекторное действие эплеренона обусловлено блокадой геномных эффектов альдостерона и не связано с влиянием на активность СРО в почках. Эплеренон усиливает СРО в почках вследствие накопления альдостерона и его негеномного мембранного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sagoo M.K., Gnudi L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 116: 50–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.
2. Bhatti A.B., Usman M. Drug targets for oxidative podocyte injury in diabetic nephropathy. *Cureus.* 2015; 7 (12): e393. DOI: 10.7759/cureus.393.
3. Sharma K. Mitochondrial dysfunction in the diabetic kidney. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 982: 553–562. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_28.
4. Ahn J.H., Hong H.C., Cho M.J., Kim Y.J., Choi H.Y., Eun C.R., Yang S.J., Yoo H.J., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G., Choi K.M., Baik S.H., Choi D.S., Kim N.H. Effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats. *Diabetes Metab. J.* 2012; 36 (2): 128–135. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.2.128.
5. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. *Биомедицина.* 2011; (3): 12–18.
6. Филинова С.О., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Патоморфологическая картина диабетической нефропатии при экспериментальном сахарном диабете. *Казанский медицинский журнал.* 2019; 100 (1): 147–152. DOI: 10.17816/КМЖ2019-147.
7. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Жариков А.Ю., Талалаева О.С. Методы доклинического (экспериментального) исследования влияния лекарственных средств на функцию почек. Новосибирск: Гео, 2013: 84.
8. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006: 374.
9. Филинова С.О., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Баландович Б.А. Показатели прооксидантного и антиоксидантного статусов в почках крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64 (1): 124–127. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.124-127.
10. Gupta G., Dahiya R., Singh Y., Mishra A., Verma A., Gothwal S.K., Aljabali A., Dureja H., Prasher P., Negi P., Kapoor D.N., Goyal R., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Dua K. Monotherapy of RAAS blockers and mobilization of aldosterone: A mechanistic perspective study in kidney disease. *Chemico-Biological Interactions.* 2020; 317: 108975. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.108975.
11. Mihailidou A.S., Tzakos A.G., Ashton A.W. Non-genomic effects of aldosterone. *Vitam. Horm.* 2019; 109: 133–149. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.12.001.
12. Eiam-Ong S., Chaipipat M., Manotham K., Eiam-Ong S. Aldosterone rapidly activates p-PKC delta and GPR30 but suppresses p-PKC epsilon protein levels in rat kidney. *Endocr. Regul.* 2019; 53 (3): 154–164. DOI: 10.2478/enr-2019-0016.
13. Podgórski P., Konieczny A., Lis Ł., Witkiewicz W., Hruby Z. Glomerular podocytes in diabetic renal disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28 (12): 1711–1715. DOI: 10.17219/acem/104534.
14. Bai M., Chen Y., Zhao M., Zhang Y., He J.C., Huang S., Jia Z., Zhang A. NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone-induced podocyte injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2017; 312 (4): F556–F564. DOI: 10.1152/ajprenal.00332.2016.

Вклад авторов

Жариков А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации. Филинова С.О. – постановка экспериментальной модели. Мазко О.Н., Макарова О.Г. – постановка экспериментальной модели, проведение биохимических лабораторных исследований. Бобров И.П. – проведение морфологических исследований. Брюханов В.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, АГМУ, г. Барнаул; ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики, НИИИМФ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-4884-220X.

Филинова Светлана Олеговна, преподаватель, кафедра фармакологии, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0002-6405-701X.

Мазко Олеся Николаевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра фармакологии, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0001-7299-4516.

Макарова Олеся Геннадьевна, канд. фармацевт. наук, доцент, кафедра фармакологии, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0001-7771-9468.

Бобров Игорь Петрович, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, морфологическая лаборатория, Центр медико-биологических исследований, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0001-9097-6733

Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0003-4689-7207. Поставить рамку

(✉) **Жариков Александр Юрьевич**, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Поступила в редакцию 12.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020