

УДК 61.001.06+616-084

И. И. Чукаева, А. И. Хачирова, Л. В. Ганковская, М. В. Хорева, И. В. Костомарова

Ассоциация полиморфизма генов фолатного цикла и сывороточного содержания интерлейкина-33 у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском на комбинированной терапии артериальной гипертензии

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва

Ключевые слова: сердечно-сосудистые болезни, фактор риска, интерлейкин, полиморфизм генетический.

Большое значение имеют исследования генетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний, так как скрининг основных факторов риска, играющих роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф, не позволяет обнаторужить даже примерно половину лиц, у которых в дальнейшем возникают заболевания. С целью решения этой проблемы исследовано влияние комбинированной терапии артериальной гипертензии на концентрацию интерлейкина-33 у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском и наличие полиморфизмов генов фолатного цикла (MTHFR C677T, A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G). Обследовали 41 женщину, страдающую артериальной гипертензией, а также 10 пациентов с риском по шкале SCORE < 5%. Методом иммуноферментного анализа исследовали сывороточную концентрацию интерлейкина-33 до и после 6 месяцев лечения комбинированным препаратом (Нолипрел А форте, Servier). Также всем пациентам проводили молекулярно-генетический анализ образцов крови. Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском повышена концентрация интерлейкина-33 в крови, отмечена также взаимосвязь его содержания в крови с полиморфизмом гена MTRR A66G. Это свидетельствует об определяющей роли полиморфизма гена MTRR A66G в концентрации интерлейкина-33.

Асоціація поліморфізму генів фолатного циклу і сироваткового вмісту інтерлейкіну-33 у пацієнтів із високим сумарним серцево-судинним ризиком на комбінованій терапії артеріальної гіпертензії

І. І. Чукаєва, А. І. Хачірова, Л. В. Ганковська, М. В. Хорева, І. В. Костомарова

Важливими є дослідження генетичних факторів серцево-судинних захворювань, адже скринінг основних факторів ризику, які відіграють певну роль у розвитку серцево-судинних катастроф, не дає змоги виявити навіть приблизно половину осіб, у яких надалі виникають захворювання. З метою вирішення цієї проблеми вивчили вплив комбінованої терапії артеріальної гіпертензії на концентрацію інтерлейкіну-33 у пацієнтів із високим сумарним серцево-судинним ризиком і наявність поліморфізмів генів фолатного циклу (MTHFR C677T, A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G). Обстежили 41 жінку, які страждають на артеріальну гіпертензію, а також 10 пацієнтів із ризиком за шкалою SCORE < 5%. Методом імуноферментного аналізу дослідили сироваткову концентрацію інтерлейкіну-33 до і після 6 місяців лікування комбінованим препаратом (Нолипрел А форте, Servier). Також усім пацієнтам виконали молекулярно-генетичний аналіз зразків крові. Встановили, що в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і високим сумарним серцево-судинним ризиком підвищена концентрація інтерлейкіну-33 у крові, виявили взаємозв'язок його вмісту у крові з поліморфізмом гена MTRR A66G. Це свідчить про визначальну роль поліморфізму гена MTRR A66G у концентрації інтерлейкіну-33.

Ключові слова: серцево-судинні хвороби, фактор ризику, інтерлейкін, поліморфізм генетичний.

Патологія. – 2014. – №2 (31). – С. 51–54

Association of polymorphism of genes of folate cycle and blood serum content of interleukin-33 in patients with high summary cardiovascular risk on the combined therapy of arterial hypertension

I. I. Chukaeva, A. I. Khachirova, L. V. Gankovskaya, M. V. Khoreva, I. V. Kostomarova

Aim. The study of genetic factors of cardiovascular diseases is of great importance, as the screening of major risk factors that cause the development of cardiovascular accidents across the globe does not enable identifying at least half of those who appear to suffer from the diseases in the future. In order to solve this particular problem, an effect of combined therapy of hypertension on the interleukin 33 (IL-33) in patients who appear to be at high risk of developing cardiovascular diseases as well as the presence of polymorphisms of genes of the folate cycle (MTHFR C677T, A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G) have been studied.

Methods and results. 41 women suffering from arterial hypertension as well as 10 patients at risk of SCORE < 5% were examined. Using the enzyme immunoassay, serum IL-33 concentration before and after 6 months of treatment by combined medication (Noliprel A Forte, Servier) was studied. In addition, all the patients underwent the molecular genetic analysis of blood samples. As the result, the patients with arterial hypertension and ones being at high total cardiovascular disease risk showed the increased concentration of IL-33 in blood. Moreover, the relationship between its concentration in blood and polymorphism of gene MTRR A66G was established.

Conclusion. This proves the key role of the polymorphism of gene MTRR A66G in influencing the IL-33 concentration index in blood.

Key words: Risk Factors, Cardiovascular Diseases, Interleukins, Genetic Polymorphism.

Pathologia. 2014; №2 (31): 51–54

Последние десятилетия ознаменовали развитие превентивной медицины. Известно множество факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако результаты исследования INTERHEART определили 6 основных факторов риска, игра-

ющих роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф, вне зависимости от пола, возраста, места проживания: дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы и сахарный диабет [1]. Но, как показывает

опыт, скрининг этих факторов не позволяет обнаружить даже примерно половину лиц в популяции, у которых в дальнейшем возникает заболевание. Это стимулирует поиски других факторов риска и их сочетаний. В связи с этим очень актуален вопрос исследования генетических факторов и звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Исходя из роли наследственности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, Всемирная ассоциация исследований генома (GWAS) ищет общие однонуклеотидные мутации (SNP), ассоциирующиеся с какой-либо конкретной чертой или болезнью [2]. Сейчас известно множество генов-кандидатов, SNP-мутации которых связывают с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [3]. Так, доказана роль полиморфизмов генов фолатного цикла (MTHFR C677T, A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G), ведущих к гипергомоцистеинемии, что обуславливает повреждение эндотелиальных клеток, нарушение диастолической функции сосудов и снижение их гибкости [4]. Несмотря на «крах» гомоцистеиновой теории сердечно-сосудистых осложнений, нельзя недооценивать роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Есть мнение, что роль полиморфизмов генов фолатного цикла может быть обусловлена нарушением синтеза ДНК и, в связи с этим, вести к дисрегуляции пролиферативных процессов и апоптозу клеток [5]. Но, как известно, на развитие атеросклероза влияют не только генетические, но и факторы внешней среды.

Исходя из воспалительной теории развития атеросклероза, особая роль в настоящее время отводится изучению цитокинов при различных сердечно-сосудистых патологиях. Интерлейкин-33 (ИЛ-33), принадлежащий к семейству провоспалительного интерлейкина-1 (ИЛ-1), играет значительную роль в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах: модуляция процессов воспаления путем регуляции дифференциации и функционирования Т-хелперов и макрофагов, ремоделирование тканей и роста клеток, влияние на ангиогенез, атерогенез, развитие ожирения [6,7].

Цель работы

1. Определение концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови до и после 6 месяцев регулярной комбинированной терапии гипертонической болезни у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском.

2. Установление взаимосвязи наличия полиморфного аллеля в генотипе пациента (гетерозиготное носительство или мутантный гомозиготный генотип) по изучаемым генам фолатного цикла с содержанием концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 41 женщину, страдающую артериальной гипертензией, в возрасте от 50 до 68 лет (средний возраст – 59 лет). Больные более 3 лет находились в менопаузе, без ишемической болезни сердца, с суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 5% и выше. Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Клиническая характеристика пациентов

Возраст, лет	59 (50–68)	
Курение	48%	
ИМТ, кг/м ²	31,6 (29–35)	***
Обхват талии, см	100 (80–129)	***
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,0–5,8)	
СРБ, мг/л	1,8 (1–3,9)	
ОХС, мМоль/л	6,63 (5,7–7,3)	***
ТГ, мМоль/л	1,4 (0,97–2,49)	
ЛПВП, мМоль/л	1,62 (1,26–1,84)	
ЛПНП, мМоль/л	4,36 (3,15–4,92)	***
ЛПОНП, мМоль/л	0,64 (0,44–1,19)	
iАтерогенности	2,9 (2,5–4,6)	

Примечания: данные представлены в виде Медиана (25–75 процентиль); ***– значения, выходящие за рамки референсных значений, рекомендованных для здоровых людей.

В исследовании также приняли участие 10 пациентов с риском по шкале SCORE <5%. Показатель ИЛ-33 у этой группы больных принят в качестве базового, начального; его использовали для сравнения с группой высокого сердечно-сосудистого риска.

Для лечения АГ всем пациентам назначен комбинированный препарат, включающий периндоприла аргинин 5 мг и индапамид 1,25 мг (Нолипрел А форте, Servier). Данная комбинация продемонстрировала хорошую эффективность, переносимость, а также превентивные сердечно-сосудистые эффекты в таких исследованиях, как PROGRESS [8], ADVANCE [9].

Методом иммуноферментного анализа у всех пациентов исследовали сывороточную концентрацию ИЛ-33 до лечения и после 6 месяцев лечения указанным препаратом.

Также всем пациентам проведен молекулярно-генетический анализ образцов крови. Изучен полиморфизм генов фолатного цикла: метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), полиморфизм C677T (замена основания цитозин (C) на тимин (T) в положении 677), полиморфизм A1298C (замена основания аденин (A) на цитозин (C) в позиции 1298); метионинсинтазы (MTR), полиморфизм A2756G (замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 2756), метионинсинтаз-редуктазы (MTRR), полиморфизм A66G (замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66). Генотипирование по полиморфным локусам изучаемых генов проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде медианы (25–75 процентиль). Различия между группами оценены с помощью критериев Манна – Уитни, достоверными различия считали при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным иммуноферментного анализа, концентрация ИЛ-33 в сыворотке крови больных составила 3,61 (1,85–6,54) пг/мл, а в группе пациентов с низким риском – 1,84 (0,00–2,58), различия достоверны, $p < 0,05$.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, также показавших увеличение концентрации ИЛ-33 в крови у пациентов с АГ [5]. После лечения препаратом Нолипрел А форте, Servier, отметили достоверное снижение концентрации ИЛ-33 до 0 (0,00–1,31) пг/мл, $p < 0,05$ (рис. 1), что, возможно, является одним из звеньев процесса, реализующего доказанное плейотропное действие препарата на сердечно-сосудистую систему [10,11].

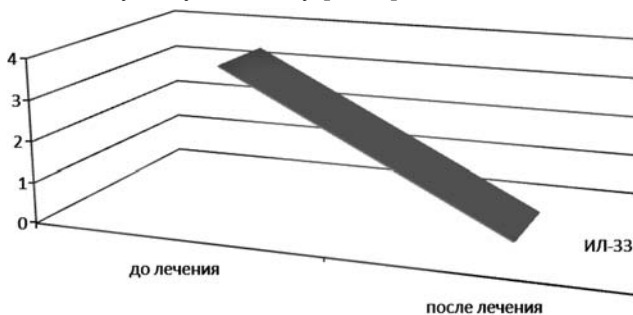


Рис. 1. Концентрация ИЛ-33 в сыворотке пациентов до лечения и после 6 месяцев лечения препаратом Нолипрел А форте, Servier.

По результатам молекулярно-генетического исследования крови пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском установили наличие полиморфных вариантов генов фолатного цикла, что, согласно данным специализированной литературы, ведет к накоплению гомоцистеина в крови и повреждению стенки сосуда, которое часто может быть первым шагом в развитии атеросклероза [12–14].

При исследовании полиморфизма MTHFR C677T всех пациентов разделили на две группы: с нормальным генотипом CC (n=23) и с генотипом, содержащим мутантный аллель T–CT и TT (n=18). Концентрация ИЛ-33 в группе 1 составила 3,61 (1,69–6,08) пг/мл, в группе 2 – 4,03 (1,85–9,46) пг/мл, $p > 0,05$, различия между этими группами не достоверны, но достоверно выше по сравнению с группой пациентов с риском по SCORE < 5%. При исследовании полиморфизма MTHFR A1298C также отметили наличие нормального генотипа AA (n=19) и генотипа, содержащего мутантный аллель C–AC и CC (n=22). Содержание ИЛ-33 в группе 1 – 3,85 (1,3–6,54) пг/мл, в группе 2 – 3,46 (2,23–6,54) пг/мл, $p > 0,05$, различия в группах не достоверны. Отмечены достоверные отличия по сравнению с группой пациентов с низким риском. При исследовании полиморфизма MTR A2756G нормальный генотип AA отметили у 25 человек, а генотип, содержащий мутантный аллель G–AG и GG – у 16. Содержание ИЛ-33 в группе 1 составило 3,31 (2,08–5,46) пг/мл, в группе 2 – 3,92 (1,65–11,7) пг/мл, $p > 0,05$, различия между группами не достоверны. Также отмечено достоверное повышение концентрации ИЛ-33 в обеих группах относительно пациентов с низким риском. При исследовании полиморфизма MTRR A66G у пациентов высокого риска установлен нормальный генотип AA (n=6) и генотипа, содержащего мутантный аллель G–AG и GG (n=35). Содержание ИЛ-33 в группе 1 составило 1,69 (0,36–3,31) пг/мл, в группе 2 – 4,23 (2,15–6,54) пг/мл, $p > 0,05$, различия в группах недостоверны, однако концентрация

ИЛ-33 у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском и нормальным генотипом AA гена MTRR достоверно не отличается от группы контроля, а у пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель, концентрация ИЛ-33 достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Ассоциация полиморфизмов генов фолатного цикла с концентрацией ИЛ-33 в группах с нормальным генотипом и генотипом, содержащим мутантный аллель

	ИЛ-33, пг/мл		
	Пациенты высокого риска		Пациенты с риском по SCORE < 5%
	Группа 1, нормальный генотип	Группа 2, генотип, содержащий мутантный аллель	
MTHFR C677T	3,61 (1,69–6,08)*	4,03 (1,85–9,46)*	1,84 (0,00–2,58)
MTHFR A1298C	3,85 (1,30–6,54)*	3,46 (2,23–6,54)*	
MTR A2756G	3,31 (2,08–5,46)*	3,92 (1,65–11,7)*	
MTRR A66G	1,69 (0,36–3,31)	4,23 (2,15–6,54)*	

Примечания: данные представлены в виде Медиана (25–75 процентиль); * различия достоверны с группой низкого риска ($p < 0,05$).

Таким образом, установили достоверное увеличение концентрации ИЛ-33 у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском и генотипами CC, CT, TT полиморфизма гена MTHFR C677T, генотипами AA, AC, CC полиморфизма гена MTHFR A1298C, генотипами AA, AG и GG полиморфизма гена MTR A2756G, генотипами AG, GG полиморфизма гена MTRR A66G. Содержание ИЛ-33 у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и нормальным генотипом AA гена MTRR A66G достоверно не отличалось от такового у пациентов с низким риском по шкале SCORE.

Исходя из полученных данных, можно предположить определяющую роль полиморфизма гена MTRR A66G в концентрации ИЛ-33 у исследуемой группы пациентов. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований и изучения роли ИЛ-33 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

У пациентов с артериальной гипертензией и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском повышена концентрация ИЛ-33 в крови.

При лечении артериальной гипертензии пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с назначением препарата Нолипрел А форте, Servier в течение 6 месяцев отмечают достоверное снижение концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови, что, возможно, является одним из звеньев процесса, реализующего плейотропное действие препарата на сердечно-сосудистую систему.

У пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском установлены полиморфизмы в генах фолатного цикла, что ведет к ухудшению сердечно-сосудистого прогноза.

Отмечена взаимосвязь содержания ИЛ-33 в крови у пациентов высоким суммарным сердечно-сосудистым риском и полиморфизмом гена MTRR A66G.

Список литературы

1. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study / M. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang // *Lancet*. – 2010. – № 376. – P. 112–123.
2. Kathiresan S. Genetics of human cardiovascular disease / S. Kathiresan, D. Srivastava // *Cell*. – 2012. – № 148(6). – P. 1242–1257.
3. Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний / В.П. Пузырев // *Вестник Российской АМН*. – 2011. – № 9. – С. 17–27.
4. Baszczuk A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia / A. Baszczuk, Z. Korpczyński, A. Thielemann // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2014. – № 68. – P. 91–100.
5. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Д.В. Ребриков и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2011. – № 7(4). – С. 409–425.
6. Miller A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease / A.M. Miller // *J. Inflamm*. – 2011. – № 8(1). – P. 22.
7. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue / M. Zeyda, B. Wernly, S. Demyanets et al. // *Int. J. Obes*. – 2013. – № 37(5). – P. 658–665.
8. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS Collaborative Group // *Lancet*. – 2001. – № 358. – P. 1033–1041.
9. Patel A. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial / A. Patel; ADVANCE Collaborative Group // *Lancet*. – 2007. – № 370. – P. 829–840.
10. Effects of chronic perindopril treatment on vascular ACE, AT1 receptor and nitric oxide synthase expression in patients with ischaemic heart disease / J. Zhuo, M. Ohishi, F. Mendelson, H. Florey // *J. Hypertension*. – 2000. – № 8(4). – P. 5–24.
11. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок и др. // *Кардиология*. – 2011. – № 51(11). – С. 38–44.
12. Bova I. The A677V methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and carotid atherosclerosis / I. Bova, J. Chapman, C. Sylantiev // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 2180–2182.
13. MTHFR genotype and low homocysteine in uncomplicated type 2 diabetic patients / A. Mazza, D. Giugliano, C. Motti et al. // *Atherosclerosis*. – 2000. – № 149. – P. 223–224.
14. Selhub J. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis / J. Selhub, P.F. Jacques, A.G. Bostom // *N Engl J Med*. – 1995. – № 332. – P. 286–291.
15. Ковальова О.М. Інтерлейкін-33 та особливості структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням / О.М. Ковальова, О.В. Гончар // *Український кардіологічний журнал*. – 2014. – № 1. – С. 56–61.
2. Kathiresan, S., & Srivastava, D. (2012). Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148(6), 1242–57.
3. Пузырев, В.П. (2011). Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний [Hairdryer-genomic relationships and patogenetika multifactorial diseases]. *Vestnik Rossijskoj AMN*, 9, 17–27. [in Russian].
4. Baszczuk, A., Korpczyński, Z., & Thielemann, A. (2014). Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy HigMedDosw*, 68, 91–100.
5. Komarov, A. L., Shahmatova, O. O., Rebrikov, D. V., Trofimov, D. Yu., Kotkina, T. I., Ilyushchenko, T. A., et al. (2011). Vliyanie geneticheskikh faktorov, associirovannykh s trombozami, na dolgosrochnyj prognoz bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca [The influence of genetic factors associated with thrombosis on long-term prognosis of patients with chronic ischemic heart disease]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 7(4), 409–425. [in Russian].
6. Miller, A. M. (2011). Role of IL-33 in inflammation and disease. *J. Inflamm*, 8(1), 22.
7. Zeyda, M., Wernly, B., & Demyanets, S. (2013). Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int. J. Obes*, 37(5), 658–665.
8. (2001) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 358, 1033–1041.
9. Patel, A. ADVANCE Collaborative Group. (2007). Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 370, 829–840.
10. Zhuo, J., Ohishi, M., Mendelson, F., & Florey, H. (2000). Effects of chronic perindopril treatment on vascular ACE, AT1 receptor and nitric oxide synthase expression in patients with ischaemic heart disease. *J. Hypertension*, 8(4), 5–24.
11. Nedogoda, S. V., Ledyeva, A. A., & Chumachok, E. V. (2011). E' ffektivnost' perindopriila u pacientov s arterial'noj gipertenziej i ozhirenijem [The effectiveness of perindopril in patients with hypertension and obesity]. *Kardiologiya*, 51(11), 38–44.
12. Bova, I., Chapman, J., & Sylantiev, C. (1999). The A677V methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and carotid atherosclerosis. *Stroke*, 30, 2180–2182.
13. Mazza, A., Giugliano, D., & Motti, C. (2000). MTHFR genotype and low homocysteine in uncomplicated type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*, 149, 223–224.
14. Selhub, J., Jacques, P. F., & Bostom, A. G. (1995). Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *NEnglJMed*, 332, 286–291.
15. Kovalyova, O. M., & Honchar, O. V. (2014). Interleukin-33 ta osoblyvosti strukturno-funktsional'noho remodelyuvannya livoho shlunochka sertsya u patsiyentiv z hipertoničnoy khvoroboyu ta ozhyrinnyam [Interleukin-33 and left ventricular structural and functional remodeling in hypertensive patients with obesity]. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal*, 1, 56–61. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Чукаева И.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Хачирова А.И., аспирант каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: asiya-t-h@mail.ru.

Ганковская Л.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. иммунологии медико-биологического факультета, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Хорева М.В., д. мед. н., доцент каф. иммунологии медико-биологического факультета, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Костомарова И.В., к. мед. н., и.о. зав. лабораторией клинической генетики, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Надійшла в редакцію 31.07. 2014 р.