

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *C-589T IL4* И *G-1082A IL10* У ДЕТЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Агеева Е.С., Аблаева Р.Н., Рымаренко Н.В., Белоглазов В.А.,
Яцков И.А., Жукова А.А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Иммунные реакции участвуют в инициации и развитии COVID-19. По сравнению с легкими случаями COVID-19 уровни интерлейкинов в сыворотке крови значительно повышались у тяжелых и критических пациентов с COVID-19. Повышение IL-4 и IL-10 связано с тяжестью заболевания. Полиморфизм *C-589T* гена *IL4* ассоциирован с повышенной промоторной активностью гена. Аллельные варианты *GA* и *GG-1082* гена *IL10* обладают большей активностью по сравнению с генотипом *AA-1082* гена *IL10*.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *C-589T IL4* и *G-1082A IL10* у детей с новой коронавирусной инфекцией в популяции Республики Крым.

Обследованы 68 пациентов в возрасте от 0 до 14 лет с диагнозом «НКИ средней и тяжелой степени тяжести», 100 взрослых пациентов (45,6±6,14 года). Анализировали частоту встречаемости полиморфизма генов *C-589T IL4*, *G-1082A IL10*.

Варианты *CC* и *CT* полиморфизма *C-589T* гена *IL4* в группе детей с НКИ встречались чаще, чем *TT C-589T IL4*. Статически значимые различия по частоте встречаемости мутантного генотипа *CC* полиморфизма *C-589T* гена *IL4* были показаны между группой детей и взрослых. При проведении статического анализа не было выявлено каких-либо различий генотипов с заболеванием НКИ ни у детей, ни у взрослых. Анализ распространенности генотипов *G-1082A IL10* показал, что у детей наиболее частым является — *GA*, такая же тенденция характерна и для взрослых, и для группы контроля.

Анализ отношения шансов показал, что патогенетического значения между полиморфизмом генов *C-589T IL4* и *G-1082A IL10* и риском развития новой коронавирусной инфекции в исследованных группах выявлено не было.

Ключевые слова: полиморфизм, новая коронавирусная инфекция, *C-589T IL4*, *G-1082A IL10*, дети, COVID-19

Адрес для переписки:

Агеева Елизавета Сергеевна
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул.
Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 506-55-01.
E-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Address for correspondence:

Elizaveta S. Ageeva
Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 506-55-01.
E-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Образец цитирования:

Е.С. Агеева, Р.Н. Аблаева, Н.В. Рымаренко, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, А.А. Жукова «Частота встречаемости полиморфизма генов *C-589T IL4* и *G-1082A IL10* у детей с новой коронавирусной инфекцией» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 323-328.
doi: 10.46235/1028-7221-16742-FOP

© Агеева Е.С. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.S. Ageeva, R.N. Ablaeva, N.V. Rymarenko, V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, A.A. Zhukova "Frequency of polymorphism of the *C-589T IL4* and *G-1082A IL10* genes in children with new coronavirus infection", Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 323-328.
doi: 10.46235/1028-7221-16742-FOP

© Ageeva E.S. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16742-FOP

FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF THE C-589T IL4 AND G-1082A IL10 GENES IN CHILDREN WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

Ageeva E.S., Ablaeva R.N., Rymarenko N.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Zhukova A.A.

Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Immune responses are involved in the initiation and development of COVID-19. Compared with mild COVID-19 cases, serum interleukins levels were significantly increased in severe and critical COVID-19 patients. Increases in IL-4 and IL-10 are associated with disease severity. The C-589T polymorphism of IL4 gene is associated with increased promoter activity of gene. Allelic variants GA and GG-1082 of IL10 gene have greater activity compared to the AA-1082 IL10. The purpose was to study the frequency of occurrence of polymorphic variants of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes in children with a new coronavirus infection in the population of Crimea. Methods. Examined: 68 patients aged 0 to 14 years with a diagnosis of moderate and severe COVID-19, 100 adult patients (45.6±6.14 years). The frequency of occurrence of polymorphisms of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes was analyzed. Results. The CC and CT variants of the C-589T IL4 in the group of children were more common than the TT C-589T IL4 variants. Statistically significant differences in the frequency of occurrence of the mutant CC genotype of the C-589T IL4 were shown between groups of children and adults. Statistical analysis did not reveal any genotype differences with disease in either children or adults. Analysis of the prevalence of G-1082A IL10 genotypes showed that in children the most common is GA. The same trend is typical for adults and control group. Conclusions. Analysis of the odds ratio showed that there was no pathogenetic significance between the polymorphism of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes and the risk of developing a new coronavirus infection in the studied groups.

Keywords: polymorphism, new coronavirus infection, C-589T IL4, G-1082A IL10, children, COVID-19

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20021, <https://rscf.ru/project/23-15-20021/>.

Введение

Иммунные реакции участвуют в инициации и развитии COVID-19, а цитокиновый шторм является признаком плохого прогноза у пациентов с COVID-19 [7, 8, 9]. Важную роль в прогрессировании COVID-19 играют интерлейкины (IL) [10]. По сравнению с легкими случаями COVID-19 уровни интерлейкинов в сыворотке крови значительно повышались у тяжелых и критических пациентов [7] и отличались у выживших и не выживших пациентов с COVID-19 [3]. Данные, представленные в литературе свидетельствуют о том, что повышение IL-4 и IL-10 связано с тяжестью заболевания COVID-19 [2, 4]. Высокая концентрация IL-10 в сыворотке крови у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть как противовоспалительным механизмом, так и иммуносупрессивным биомаркером [5].

При COVID-19-инфекции одним из путей воспаления в организме является индукция сиг-

нального пути JAK-STAT6 за счет увеличения клеток Th2 и IL-4 [11]. IL-4 подавляет высвобождение цитокинов воспаления. Является активатором JAK-STAT пути, стимулирует синтез IL-4, IL-5 и IL-6. Повышение продукции IL-4 свидетельствует о смещении баланса в сторону доминирования Th₂-пути.

Сигнальный каскад в клетках, отвечающих на IL-10, опосредуется путем Jak1/тирозинкиназа 2 (Tyk2)/преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3). STAT3 подавляет активацию STAT6 и, следовательно, ингибирует экспрессию генов, чувствительных к IL-4/IL-13, в моноцитах и дендритных клетках (DC) [1].

Таким образом, специфический иммунный профиль инфекции SARS-CoV-2 может привести к вторичным инфекциям и дисфункции различных органов организма. В связи с чем, понимание роли различных цитокинов в индукции инфекции и воспаления у пациентов с COVID-19 может выявить эффективные стратегии лечения.

Функционально значимым полиморфным вариантом гена IL4 является полиморфизм C-590T, который представляет собой замену С на Т в

590-м положении. Полиморфизм *C-589T* гена *IL4* ассоциирован с повышенной промоторной активностью гена. Расположен в 1-й хромосоме в области 1q31-q32, состоит из 5 экзонов. Аллельные варианты *GA* и *GG-1082* гена *IL10* обладают большей активностью по сравнению с генотипом *AA-1082* гена *IL10*.

Целью нашего исследования было изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *C-589T IL4* и *G-1082A IL10* у детей с новой коронавирусной инфекцией в популяции Республики Крым.

Материалы и методы

Для молекулярно-генетической характеристики пациентов с инфекцией COVID-19 были обследованы: 68 пациентов (в возрасте от 0 до 14 лет) с диагнозом НКИ средней и тяжелой степени тяжести, поступившие в отделение ГБУЗ РК «Республиканская детская инфекционная клиническая больница» (г. Симферополь). В группу взрослых было включено 100 пациентов, средний возраст $45,6 \pm 6,14$ года, перенесших НКИ, проходивших реабилитацию в постковидном периоде в пульмонологическом отделении ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова».

Контрольную группу составили 85 относительно здоровых респондентов, не перенесших НКИ в анамнезе, 46 женщин (54%) и 39 мужчин (45%), средний возраст которых составил $42,2 \pm 4,32$ года.

Критериями включения в исследование были: перенесенная новая коронавирусная инфекция. Подписанное информированное согласие на включение в исследование. Критериями исключения явились: наличие осложненных форм перенесенных вирусных пневмоний при наличии выраженных функциональных легочных и внелегочных нарушениях.

Исследование одобрено на заседании «Комитета по этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 8 от 06.09.2022 г.).

Верификация диагноза «новая коронавирусная инфекция» была основана на подтверждении вируса SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР и наличия клинически идентифицируемых симптомов или признаков инфекции верхних дыхательных путей, а именно заложенность глотки, боль в горле и лихорадка, и при рентгенологическом исследовании. Все пациенты подписывали информационное согласие на проведение исследования.

Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» (НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя.

Для анализа полиморфизма генов *C-589T IL4*, *G-1082A IL10*, кровь забирали из периферической вены. Постановка аллель-специфических ПЦР осуществлялась с помощью наборов фирмы НПФ «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле.

Исследование проводилось в центре коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Ожидаемую частоту аллелей рассчитывали на основе закона Харди–Вайнберга. Для сравнения частот сочетаний аллелей использовали тест χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Ассоциация полиморфизмов с новой коронавирусной инфекцией анализировалась путем определения отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение генотипов полиморфизма генов *C-589T IL4* и *G-1082A IL10* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). В группе детей с НКИ варианты *CC* и *CT* полиморфизма *C-589T* гена *IL4* встречались чаще, чем *TT C-589T IL4*. Такая же тенденция распределения генотипов сохранялась и в группе взрослых пациентов, переболевших COVID-19. Статически значимые различия по частоте встречаемости мутантного генотипа *CC* полиморфизма *C-589T* гена *IL4* были показаны между группой детей и взрослых ($p < 0,05$, табл. 1).

При проведении статического анализа не было выявлено каких-либо различий генотипов с заболеванием НКИ ни у детей, ни у взрослых (табл. 2).

Анализ распространенности генотипов *G-1082A IL10* показал, что у детей наиболее частым является *GA*, такая же тенденция характерна и для взрослых, и для группы контроля (табл. 1). При проведении статического анализа не было выявлено каких-либо различий или ассоциированности генотипов с заболеванием новой коронавирусной инфекцией ни у детей, ни у взрослых.

Анализ отношения шансов показал, что патогенетического значения между полиморфизмом генов и риском развития новой коронавирусной инфекции в исследованных группах выявлено не было (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФИЗМА C-589T IL4 И G-1082A IL10 У ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (χ^2 , df = 1)

TABLE 1. ALLELE FREQUENCIES OF THE C-589T IL4 AND G-1082A IL10 POLYMORPHISM GENOTYPE IN COVID-19 SURVIVORS AND THE CONTROL GROUP (χ^2 , df = 1)

Генотип Genotype	Дети Children n (%)	Взрослые Adult n (%)	Контроль Controls n (%)
C-589T IL4			
CC	32 (47,1)	64 (64,0%) ¹	48 (56,5)
CT	29 (42,6)	34 (34,0%)	30 (35,3)
TT	7 (10,3)	2 (2,0)	7 (8,2)
G-1082A IL10			
GG	10 (14,7)	17 (17,0)	22 (25,9)
GA	33 (48,5)	53 (53,0)	38 (48,2)
AA	25 (36,8)	30 (30,0)	22 (25,9)

Примечание. ¹ – статистическая значимость при сравнении взрослых и детей $p < 0,05$.

Note. ¹, statistical significance when comparing adults and children $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЕ КРИТЕРИЯ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ C-589T ГЕНА IL4

TABLE 2. VALUE OF ODDS RATIO CRITERIA FOR THE RISK OF NEW DEVELOPMENT POLYMORPHISM OF CORONAVIRUS INFECTION C-589T IL4 GENE

Генотип Genotype	Критерий сопряженности (χ^2) Conjugacy criterion (χ^2)	Критерий отношения шансов (OR) Odds ratio (OR) test	95%-ный доверительный интервал (ДИ) 95% confidence interval (CI)		Уровень значимости, p Significance level, p
			Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit	
У детей с инфекцией COVID-19 In children with COVID-19 infection					
CC	1,623	0,669	0,383	1,168	0,203
CT	1,030	1,401	0,792	2,479	0,311
TT	0,061	1,278	0,482	3,384	0,805
У взрослых с инфекцией COVID-19 In adults with COVID-19 infection					
CC	0,753	1,341	0,759	2,369	0,386
CT	0	0,957	0,534	1,714	1,0
TT	2,632	0,233	0,049	1,134	0,105

В литературе описано, что генотип GG полиморфизма -1082 гена IL10 ассоциирован с восприимчивостью и длительной персистенцией вирусной инфекции. Критическим является устойчивый эффект повышения уровня IL10 в сыворотке крови и ингибирующее воздействие на иммунные клетки [6]. Полученные нами результаты демонстрируют, что частоты аллелей А и G IL10-1082 составляли 0,6 и 0,4 соответственно, и

сопоставимы с результатами исследований, представленными в других популяциях пациентов. Однако не демонстрируют взаимосвязи между полиморфизмом IL-10 и риском развития НКИ ни у детей, ни у взрослых. При анализе частоты встречаемости аллельных комбинаций C-589T гена IL4 установлено, что частота аллелей С у детей не отличалась от контроля, но была ниже чем у взрослых пациентов (0,7 и 0,8 соответственно).

ТАБЛИЦА 3. ЗНАЧЕНИЕ КРИТЕРИЯ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ G-1082A ГЕНА IL10

TABLE 3. VALUE OF ODDS RATIO CRITERIA FOR THE RISK OF NEW DEVELOPMENT POLYMORPHISM OF CORONAVIRUS INFECTION G-1082A IL10 GENE

Генотип Genotype	Критерий сопряженности (χ^2) Conjugacy criterion (χ^2)	Критерий отношения шансов (OR) Odds ratio (OR) test	95 % доверительный интервал (CI) 95% confidence interval (CI)		Уровень значимости, p Significance level, p
			Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit	
У детей с инфекцией COVID-19 In children with COVID-19 infection					
GG	1,068	0,502	0,247	1,019	0,080
GA	0,020	1,0	0,574	1,741	0,888
AA	2,317	1,672	0,914	3,057	0,128
У взрослых с инфекцией COVID-19 In adults with COVID-19 infection					
GG	1,896	0,583	0,293	1,159	0,169
GA	0,180	1,174	0,674	2,044	0,672
AA	0,223	1,220	0,657	2,264	0,637

Однако данные различия также не были ассоциированы с риском развития НКИ.

Выводы

1. C-589T IL4 и G-1082A IL10 не ассоциированы с риском развития НКИ у взрослых или детей.

2. Распределения встречаемости полиморфных вариантов генов IL-4 и IL-10 в группах пациентов не отличались от частоты встречаемости генотипов в группе контроля ($p > 0,05$).

Финансирование и спонсорская поддержка

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Список литературы / References

- Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1161067. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161067.
- Chang Y., Bai M., You Q. Associations between serum interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and disease severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.*, 2022, Vol. 2022, 2755246. doi: 10.1155/2022/2755246.
- Chen R., Sang L., Jiang M., Yang Z., Jia N., Fu W., Xie J., Guan W., Liang W., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li J., Li S., Zhong N. Medical treatment expert group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 146, no. 1, pp. 89-100.
- Dhar S.K., KV., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*, 2021, Vol. 7, no. 2, e06155. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06155.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Helminen M.E., Kilpinen S., Virta M., Hurme M. Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-10 gene promoter polymorphism. *J. Infect Dis.*, 2001, Vol. 184, no. 6, pp. 777-780.
- Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.*, 2020, Vol. 40, 37. doi: 10.1186/s41232-020-00146-3.
- Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*, 2020, Vol. 133, 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151.

9. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10229, pp. 1033-1034.
10. Qian G., Zhang Y., Xu Y., Hu W., Hall I.P., Yue J., Lu H., Ruan L., Ye M., Mei J. Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital with COVID-19 in China. *EClinicalMedicine*, 2021, Vol. 34, 100831. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100831.
11. Renu K., Prasanna P.L., Valsala G.A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sci.*, 2020, Vol. 255, 117839. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117839.

Авторы:

Агеева Е.С. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Аблаева Р.Н. — ассистент кафедры биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Рымаренко Н.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии с курсом инфекционных болезней, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Жукова А.А. — к.б.н., доцент кафедры биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Ageeva E.S., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Medical Biology, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Ablaeva R.N., Assistant Professor, Department of Medical Biology, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Rymarenko N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor, Department of Pediatrics with a Course in Childhood Infectious Diseases, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Zhukova A.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical Biology, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation