

ОЦЕНКА РОЛИ WIF-1 В ГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Плотникова М.О.¹, Снимщикова И.А.¹, Афонина И.А.¹,
Кулакова А.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

² ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», г. Брянск, Россия

Резюме. Ишемическая болезнь сердца является одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человека, что приводит к огромным физическим и экономическим потерям во всем мире. Сигнальные пути WNT играют важную роль в кардиогенезе как в эмбриональном периоде, так и при заживлении тканей сердца после перенесенной ишемической атаки, что побудило нас к проведению данного исследования.

Целью исследования явилось изучение особенностей продукции WIF-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца. В проводимое исследование вошли 60 пациентов с клинически установленным, документированным диагнозом «ИБС». Сывороточную концентрацию WIF-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Данные представлены в виде абсолютного числа (n, %) или медианы, 1 и 3 квартилей – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}).

Анализ результатов проведенного исследования показал, что концентрация WIF-1 в сыворотке, крови пациентов с инфарктом миокарда составила 2890 (1700-3337,5) пг/мл, что в 7,97 раза выше чем у здоровых лиц (p < 0,001). При этом сывороточный уровень WIF-1 у пациентов со стенокардией составил 2170 (1493-2650) пг/мл и оказался в 6,14 раза выше показателей здоровых лиц (p < 0,001). Таким образом, получены данные об изменении концентрации WNT-ингибирующего фактора-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые расширяют представления о роли дисфункции компонентов WNT-сигнального пути в патогенезе воспалительного процесса при гипоксических повреждениях миокарда.

Ключевые слова: ингибиторы WNT, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, регенерация сердца, WIF-1

ASSESSMENT OF THE ROLE OF WIF-1 IN THE GENESIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Plotnikova M.O.^a, Snimshchikova I.A.^a, Afonina I.A.^a, Kulakova A.S.^b

^a I. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

^b Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk, Russian Federation

Abstract. Coronary heart disease poses one of the most serious threats to human health resulting in enormous physical and economic losses worldwide. WNT signaling pathways play an important role in cardiogenesis both in embryogenesis and cardiac repair after previous ischemic attacks that motivated to conduct this study.

Адрес для переписки:

Плотникова Мария Олеговна
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
имени И.С. Тургенева»
302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, 95.
Тел.: 8 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Address for correspondence:

Plotnikova Maria O.
I. Turgenev Oryol State University
302026, Russian Federation, Oryol, Komsomolskaya str., 95.
Phone: 7 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Образец цитирования:

М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова, И.А. Афонина,
А.С. Кулакова «Оценка роли WIF-1 в генезе
ишемической болезни сердца» // Российский
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 279-284.
doi: 10.46235/1028-7221-347-AOT

© Плотникова М.О. и соавт., 2020

For citation:

M.O. Plotnikova, I.A. Snimshchikova, I.A. Afonina,
A.S. Kulakova "Assessment of the role of WIF-1 in the genesis
of ischemic heart disease", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3,
pp. 279-284. doi: 10.46235/1028-7221-347-AOT

DOI: 10.46235/1028-7221-347-AOT

The aim of the study was to examine features of WIF-1 production in patients with coronary heart disease. There were enrolled 60 patients with a clinically verified and diagnosed coronary artery disease. WIF-1 serum concentration was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay presenting data as absolute numbers (n, %) or medians, 1 and 3 quartiles – Me ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$). Analyzing study data showed that WIF-1 serum concentration in patients with myocardial infarction was 2890 (1700–3337.5) pg/ml being by 7.97-fold higher than that one in healthy individuals ($p < 0.001$), in agreement with previous studies. Moreover, in patients with angina pectoris WIF-1 serum level comprised 2170 (1493–2650) pg/ml, exceeding that one in healthy individuals by 6.14-fold ($p < 0.001$). Thus, the data obtained regarding changes in serum WNT-inhibiting factor-1 concentration in patients with coronary heart disease expand our understanding about an impact from affected WNT-signaling pathway components in pathogenesis of inflammatory process during hypoxic injuries.

Keywords: WNT inhibitors, myocardial infarction, coronary heart disease, heart regeneration, WIF-1

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире [3]. Несмотря на хороший терапевтический эффект таких препаратов, как блокаторы адренорецепторов, антагонистов кальция и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы [7], прогрессирование ИБС и патологическое ремоделирование миокарда является все еще необратимым процессом. Недавние зарубежные исследования демонстрируют способность кардиомиоцитов взрослых млекопитающих к регенерации, но с очень ограниченной эффективностью [2]. Этот факт побуждает современных ученых к дальнейшим исследованиям по выявлению новых потенциально возможных кандидатов в лекарственные средства, направленные на уменьшение патологического ремоделирования и стимуляции регенерации тканей сердца.

WNT-сигнальные пути играют важную роль как в развитии сердца в эмбриональном периоде, так и при репаративных процессах в сердце взрослых людей при ишемических нарушениях [1, 9, 14]. Передача WNT-сигналов может быть охарактеризована как β -catenin-зависимый канонический путь или β -catenin-независимый неканонический путь. Канонический каскад передачи сигналов WNT необходим для нормального кардиогенеза [7]. В нормальных условиях WNT-сигналы в сердце взрослого человека находятся в неактивном состоянии, однако реактивируются после травмы сердца [10]. Исследования Pereira и соавт. (2008), Kim и соавт. (2012), Rauner и соавт. (2012) показали, что передача сигналов WNT индуцируется медиаторами воспаления, а внеклеточный антагонист WNT-сигнального пути WIF1, по-видимому, является жизненно важным модулятором адекватного воспалительного процесса после повреждения сердца [12]. Появляется все больше доказательств того, что реактивация канонического WNT-пути отрицательным образом влияет на заживление миокарда после

ишемического воздействия, вызывая гибель кардиомиоцитов и развитие фиброза сердечной мышцы [5]. При этом эффекты модуляции WNT-путей в контексте заживления миокарда остаются практически не изученными.

Недавние прорывы в исследованиях путей передачи WNT-сигналов выявили новые точки воздействия, которые могут являться лекарственными мишенями для соединений с малой молекулярной массой. Ингибиторы WNT-пути в первую очередь предназначены для лечения опухолей и были одобрены в клинических испытаниях [6, 11], однако протективное воздействие ингибиторов WNT-пути в области сердечных тканей привлекает постоянное внимание к возможности применения этих препаратов для лечения ишемии миокарда [6, 13, 15].

Это обусловило наш интерес к изучению особенностей регулирующих механизмов WNT-сигнальных путей у пациентов с ИБС. В данной работе мы рассматриваем один из основных ингибиторов WNT-пути (WNT ингибирующий фактор-1, WNT inhibitory factor 1, WIF-1).

WIF-1 представляет собой белок из 379 аминокислот, который ингибирует передачу сигналов путем связывания WNT-белков (Hsieh и соавт., 1999). Тем не менее до настоящего времени до конца неясно какой механизм действия требуется для регуляции передачи сигналов WNT (Cruciat and Niehrs, 2013).

Согласно данным Meyer I.S., Jungmann A. и соавт., отсутствие WNT-ингибирующего фактора-1 приводит к усилению воспалительной реакции, выработке большего количества моноцитов и, как следствие, неблагоприятному течению заболевания и ремоделированию миокарда, тогда как сверхэкспрессия кардиомиоцит-специфического WIF-1 ослабляет воспалительный ответ моноцитов и улучшает функцию сердца [12].

Вместе с тем, учитывая, что закономерности дисрегуляции продукции WNT-антагонистов при ИБС исследованы недостаточно и являются дискутабельными, **целью нашей работы** явилось

изучение особенностей продукции WIF-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В проводимое исследование вошли 60 пациентов с клинически установленным, документированным диагнозом «ИБС», которые находились на лечении в профильных отделениях Кардиология 1 и Кардиология 2 БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница». Диагностика ишемической болезни сердца проводилась на основании Национальных рекомендаций в актуальной на момент исследования редакции.

Длительность анамнеза ишемической болезни сердца варьировала от 0 до 12 лет.

Критерии включения в исследование: наличие у лиц молодого и среднего трудоспособного возраста ИБС, полученное информированное согласие пациента на использование результатов обследования в научных целях.

Критерии исключения пациентов из проводимого исследования: возраст моложе 25 лет и старше 60 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкологические, аутоиммунные, острые инфекционные заболевания, нервно-психические расстройства, ревматологические заболевания, почечная и печеночная недостаточность), наличие патологии, влияющей на липидный обмен, беременность, период грудного вскармливания, отказ больного от проводимого исследования.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее определение и оценку клинических и биохимических показателей периферической крови (общий анализ крови, липидный спектр, уровень тропонинов, С-реактивный белок, коагулограмма, креатинин, концентрацию ионов K^+ , Na^+ , уровень глюкозы), электрокардиографию (ЭКГ) в динамике, эхокардиографию (ЭХО-КГ), при наличии показаний – коронароангиографию (КАГ). В соответствии с задачами исследования концентрацию WIF-1 в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов “Human WIF-1” (Sunlong Biotech Co., Ltd, Китай).

Пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию: дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические средства и др.

У 36 (60%) больных была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда с помощью баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного комплек-

са Microsoft Excel XP, исследования корреляционной взаимосвязи между показателями выполнялись по Пирсону, различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, для исследования нормальности распределения был использован критерий Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде абсолютного числа (n, %) или медианы, 1 и 3 квартилей – Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$).

Протокол проведения исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Результаты и обсуждение

Как отмечалось ранее, в генезе сердечно-сосудистой патологии в последние годы показана важная роль морфогенного белка WNT-сигнального пути WIF-1, в связи с чем нами было проведено исследование по определению его концентрации в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

На основании установленного диагноза все пациенты с ИБС были разделены на 2 исследуемые группы: «Инфаркт миокарда» и «Стенокардия». Распределение пациентов по группам сравнения в зависимости от диагноза с учетом возраста и пола представлено в таблице 1.

На основании изменений ЭКГ у больных с инфарктом миокарда (ИМ) данные по его локализации распределились следующим образом: переднебоковая локализация выявлена у 6 (18,75%) пациентов; передне-перегородочная – 2 (6,25%); задняя – 12 (37,5%); заднебоковая – 4 (12,5%); ниже-диафрагмальная – 4 (12,5%); нижебоковая – у 4 (12,5%) больных.

В соответствии с целью исследования проводилось определение показателя WNT-ингибирующего фактора-1 у пациентов с инфарктом миокарда и стенокардией. Кроме того, дополнительно были определены показатели WIF-1 в сыворотке крови 24 здоровых лиц (12 мужчин и 12 женщин), сопоставимых по полу и возрасту с больными исследуемых групп.

При изучении содержания WIF-1 в сыворотке крови здоровых лиц была установлена широкая вариабельность его значений (от 138,5 до 663 пг/мл), медиана которого составила 352 пг/мл и условно была принята нами за физиологическую норму (рис. 1).

Анализ результатов проведенного исследования показал, что концентрация WIF-1 в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда со-

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГРУППАМ СРАВНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИАГНОЗА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА И ПОЛА (n = 60)

TABLE 1. DISTRIBUTION OF PATIENTS IN COMPARISON GROUPS DEPENDING ON THE DIAGNOSIS, TAKING INTO ACCOUNT AGE AND GENDER (n = 60)

Характеристика пациентов Patient characterization		Исследуемые группы Study groups	
		Инфаркт миокарда Myocardial infarction	Стенокардия Angina pectoris
Средний возраст (M±m лет) Average age (M±m years)		45,06±8,41	48,79±6.62
Кол-во пациентов Number of patients	n (%)	32 (53,33%)	28 (46,67%)
Пол Gender	муж male	32 (100%)	18 (64,29%)
	жен female	0	10 (35,71%)
Наличие хронической сопутствующей патологии Presence of chronic concomitant pathology	урогенитального тракта, n (%) urogenital tract, n (%)	0	6 (21,43%)
	желудочно-кишечного тракта, n (%) gastrointestinal tract n (%)	18 (56,25%)	26 (92,86%)
	респираторного тракта, n (%) respiratory tract, n (%)	2 (6,25%)	0
	эндокринной системы, n (%) endocrine system, n (%)	6 (18,75%)	4 (14,29%)
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)		6 (18,75%)	10 (35,71%)
Атеросклероз, n (%) Atherosclerosis, n (%)		6 (18,75%)	6 (21,43%)

ставила 2890 (1700–3337,5) пг/мл, что в 7,97 раза выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) и согласуется с данными литературы [12].

При этом следует отметить, что у Q-позитивных пациентов с инфарктом миокарда уровень WIF-1 более чем на 20% был ниже показателей пациентов с не-Q ИМ ($p = 0,172$), что, вероятно, обусловлено связью продукции WNT-ингибирующего фактора-1 со степенью воспалительной реакции после перенесенной ишемической атаки.

При этом установлено, что сывороточный уровень WIF-1 у пациентов со стенокардией составил 2170 (1493–2650) пг/мл и в 6,14 раза выше относительно показателей здоровых лиц ($p < 0,001$).

Несколько иная динамика продукции WIF-1 наблюдалась у пациентов с неблагоприятным течением и исходом стенокардии. Так, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе ($n = 10$) ишемический процесс протекал на фоне как крайне высоких показателей WIF-1 (более 3000 пг/мл), так и низких концентраций (менее 1400 пг/мл).

Учитывая важность дифференциальной диагностики при остром коронарном синдроме, представляло интерес провести сравнительный анализ показателей продукции WIF-1 между пациентами групп «ИМ» и «Стенокардия». С этой целью был использован простой непараметрический U-критерий Манна–Уитни, согласно ко-

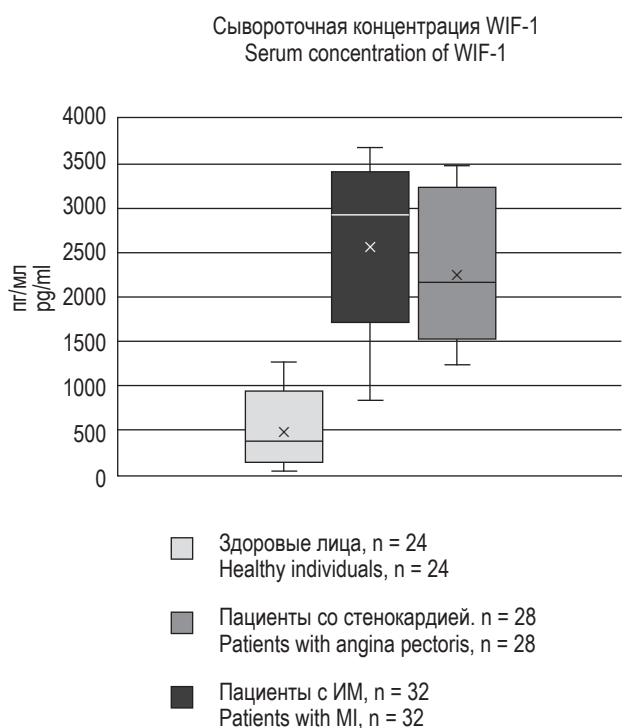


Рисунок 1. Концентрация WIF-1 в сыворотке крови (пг/мл)

Примечание. При распределениях, отличающихся от нормального, на рисунке 1 представлены Me (медиана); среднее значение, верхний и нижний квартили $Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$; минимальное и максимальное значения выборки

Figure 1. Concentration of WIF-1 in serum (pg/ml)

Note. For distributions other than normal, figure 1 shows Me (median); average value, upper and lower quartiles $Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$; minimum and maximum sample values.

тому не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами ($p = 0,223$).

Учитывая данные ряда авторов о взаимосвязи WNT-ингибирующего фактора-1 со степенью

активности воспалительной реакции, заслуживают внимания данные о повышенном уровне лейкоцитов периферической крови у обследованных пациентов с ИБС. При этом лейкоцитоз умеренной степени ($10-15 \times 10^9/\text{л}$) выявлялся у 28 (46,67%) больных, выраженной степени ($15-20 \times 10^9/\text{л}$) – у 6 (10%) пациентов, что свидетельствует о важной роли воспаления в генезе ишемической болезни сердца.

Выводы

Результатами проведенных исследований установлена диагностическая роль и прогностическая значимость WIF-1 при ишемической болезни сердца.

Определены маркеры высокого риска развития Q-позитивного трансмурального инфаркта миокарда, при котором низкий уровень WIF1 (ниже 2500 пг/мл) является неблагоприятным фактором течения ИМ.

Установлено, что прогностически неблагоприятными показателями WIF-1 при стенокардии являются как исходно высокие показатели (выше 2700 пг/мл), так и исходно низкие (менее 1400 пг/мл).

Таким образом, получены данные об изменении концентрации WNT-ингибирующего фактора-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые расширяют представления о роли дисфункции компонентов WNT-сигнального пути в патогенезе воспалительного процесса при гипоксических повреждениях миокарда.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность врачу-кардиологу Т.В. Григорьевой за консультацию и помощь, оказанные при выполнении клинической части работы.

Список литературы / References

1. Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Афонина И.А., Самойлова А.В., Кулакова А.С. Оценка показателей морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и β -катенина) у пациентов с ишемической болезнью сердца // Медико-фармацевтический журнал «Пuls», 2020. Т. 22, № 4. С. 88-94. [Plotnikova M.O., Snimshchikova I.A., Afonina I.A., Samoylova A.V., Kulakova A.S. Estimation of indicators of morphogenic proteins of wnt-signal way (sclerostin and β -catenin) in patients with coronary heart disease. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Puls" = Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse" 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 88-94. (In Russ.)]*
2. Bassat E., Mutlak Y.E., Genzelinakh A., Shadrin I.Y., Baruch Umansky K., Yifa O., Kain D., Rajchman D., Leach J., Riabov Bassat D., Udi Y., Sarig R., Sagi I., Martin J.F., Bursac N., Cohen S., Tzahor E. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature*, 2017, Vol. 547, no. 7662, pp. 179-184.
3. Bastakoty D., Saraswati S., Joshi P., Atkinson J., Feoktistov I., Liu J., Harris J.L., Young P.P. Temporary, systemic Inhibition of the WNT/ β -Catenin pathway promotes regenerative cardiac repair following myocardial infarct. *Cell. Stem. Cells Regen. Med.*, 2016. Vol. 2, no. 2, 10. doi: 10.16966/2472-6990.111.
4. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and coronary heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2017, Vol. 14, pp. 145-155.

5. Daskalopoulos E.P., Hermans K.C.M., Janssen B.J.A., Blankesteyn W.M. Targeting the Wnt/frizzled signaling pathway after myocardial infarction: A new tool in the therapeutic toolbox? *Trends Cardiovasc. Med.*, 2013, Vol. 23, no. 4, pp. 121-127.
6. Duchartre Y., Kim Y.M., Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2016, Vol. 99, pp. 141-149.
7. Eisenberg L.M., Eisenberg C.A. Wnt signal transduction and the formation of the myocardium. *Dev. Biol.*, 200, Vol. 293, pp. 305-315.
8. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A., Abrams H., Chan M., Ducharme A., Giannetti N., Grzeslo A., Hamilton P. G., Heckman G.A., Howlett J.G., Koshman Sh.L, Lepage S., McKelvie R.S., Moe G.W., Rajda M., Swiggum E., Virani S.A., Zieroth Sh., Al-Hesayen A., Cohen-Solal A., d'Astous M., De S., Estrella-Holder E., Fremes S., Green L., Haddad H., Harkness K., Hernandez A.F., Kouz S., LeBlanc M.H., Masoudi F.A., Ross H.J., Roussin A., Sussex B. Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can. J. Cardiol.*, 2017, Vol. 33, 1342. doi: 0.1016/j.cjca.2017.08.022.433.
9. Gessert S., Kühl M. The multiple phases and faces of Wnt signaling during cardiac differentiation and development. *Circ. Res.*, 2010, Vol. 107, pp. 186-199.
10. Koval A., Purvanov V., Egger Adam D., Katanaev V.L. Yellow submarine of the WNT/Frizzled signaling: submerging from the G protein harbor to the targets. *Biochem. Pharmacol.*, 2011, Vol. 82, pp. 1311-1319.
11. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev.*, 2017, Vol. 62, pp. 50-60.
12. Meyer I.S., Jungmann A., Dieterich C., Zhang M., Lasitschka F., Werkmeister S., Haas J., Müller O.J., Boutros M., Nahrendorf M., Katus H.A., Hardt S.E., Leuschner F. The cardiac microenvironment uses non-canonical WNT signaling to activate monocytes after myocardial infarction. *EMBO Mol. Med.*, 2017, Vol. 9, no. 9, pp. 1279-1293.
13. Moon J., Zhou H., Zhang L.S., Tan W., Liu Y., Zhang S., Morlock L.K., Bao X., Palecek S.P., Feng J.Q., Williams N.S., Amatruda, J.F., Olson E.N., Bassel-Duby R., Lum L. Blockade to pathological remodeling of infarcted heart tissue using a porcupine antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, pp. 1649-1654.
14. Ozhan G., Weidinger G. Wnt/ β -catenin signaling in heart regeneration. *Cell Regen. (Lond.)*, 2015, Vol. 4, no. 1, 3. doi: 10.1186/s13619-015-0017-8.
15. Yang D., Fu W., Li L., Xia X., Liao Q., Yue R., Chen H., Chen X., An S., Zeng C., Wang W.E. Therapeutic effect of a novel Wnt pathway inhibitor on cardiac regeneration after myocardial infarction. *Clin. Sci.*, 2017, Vol. 131, pp. 2919-2932.

Авторы:

Плотникова М.О. – старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

Снимщикова И.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

Афонина И.А. – к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

Кулакова А.С. – врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», г. Брянск, Россия

Authors:

Plotnikova M.O., Senior Lecturer, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

Snimshchikova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Director of Medical Institute, I. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

Afonina I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

Kulakova A.S., Gastroenterologist, Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk, Russian Federation

Поступила 11.06.2020

Принята к печати 06.07.2020

Received 11.06.2020

Accepted 06.07.2020