

© Е.С. Крутиков, О.Ю. Шурыгина, Л.Е. Сорокина, А.И. Гордиенко, К.Д. Малый, 2018

УДК [616.61-002.3-036.11 : 612.017.1] : 575.17-055.2

Для цитирования: Крутиков Е.С., Шурыгина О.Ю., Сорокина Л.Е., Гордиенко А.И., Малый К.Д. Генетические маркеры нарушений иммунного ответа у женщин репродуктивного возраста с острым пиелонефритом. Нефрология 2018; 22 (5): 39-44. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-39-44  
For citation: Krutikov E.S., Shurigina O.Yu., Sorokina L.E., Gordiyenko A.I., Malyj K.D. Genetic markers of immune response disorders in women of reproductive age with acute pyelonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 39-44 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-39-44

*Е.С. Крутиков<sup>1,\*</sup>, О.Ю. Шурыгина<sup>1</sup>, Л.Е. Сорокина<sup>1</sup>, А.И. Гордиенко<sup>2</sup>,  
К.Д. Малый<sup>2</sup>*

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренней медицины; <sup>2</sup>лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

*E.S. Krutikov<sup>1</sup>, O.Yu. Shurigina<sup>1</sup>, L.E. Sorokina<sup>1</sup>, A.I. Gordiyenko<sup>2</sup>, K.D. Malyj<sup>2</sup>*

## GENETIC MARKERS OF IMMUNE RESPONSE DISORDERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

<sup>1</sup>Department of propedeutics of internal medicine; <sup>2</sup>Laboratory of Molecular Genetic Research of the Central Research Laboratory of Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

### РЕФЕРАТ

Острый пиелонефрит (ОПН) является инфекционно-воспалительным процессом, возникающим на фоне иммунных нарушений, протекающим преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и тубулоинтерстициальной зоне. Заболевание чаще поражает женщин репродуктивного возраста. **ЦЕЛЬ:** изучить генетически детерминированные изменения Toll-подобного рецептора-4, мутаций в генах интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 у женщин репродуктивного возраста, страдающих острым пиелонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 26 женщин с ОП. Группу контроля составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и не имевших в анамнезе эпизодов инфекции почек и мочевыводящих путей. Для выявления полиморфизма генов T(-31)C IL-1 $\beta$ , C(-174)G IL-6 и Arg299Gly TLR4 был использован метод полимеразной цепной реакции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У женщин репродуктивного возраста с ОП выявлена высокая распространенность полиморфизма генов IL-1 $\beta$  и TLR-4. Генотипы TT, CT, а также полиморфизм гена T(-31)C IL-1 $\beta$  и генотип GG гена Asp299Gly TLR-4 ассоциированы с повышенным риском возникновения острого инфекционно-воспалительного процесса в почках. У здоровых лиц встречаются генотипы CC для гена T(-31)C IL-1 $\beta$  и AA для гена Asp299Gly TLR4. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Женщинам репродуктивного возраста целесообразно проводить генетическую диагностику для выявления полиморфизма референтных генов. Это позволит выявить группу риска развития ОП с целью проведения первичной профилактики.

**Ключевые слова:** острый пиелонефрит, иммунный ответ, генетические маркеры

### ABSTRACT

Acute pyelonephritis (AP) is an inflammatory and infectious process that occurs due to immunological disorders, occurring mostly in the calyx-pelvic renal system and the tubulointerstitial zone. Pyelonephritis more often occurs in women of reproductive age. **THE AIM:** to study genetically determined changes in the Toll-like receptor 4, mutations in the genes of interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6 in women of reproductive age with acute pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 26 women with acute pyelonephritis. Control group consisted of 27 practically healthy women comparable ages and without infections of kidneys and urinary tract in anamnsis. The presence of polymorphism of T (-31) C genes IL-1 $\beta$ , C (-174) G IL-6 and Arg299Gly TLR4 was revealed by PCR. **RESULTS:** Women of reproductive age with acute pyelonephritis have a high prevalence of polymorphism of IL-1 $\beta$  and TLR4 genes. Genotypes of TT and CT and also polymorphism of the T (-31) C gene of IL-1 $\beta$  and the genotype of the GG polymorphism of the gene Asp299Gly TLR-4 were associated with an increased risk of inflammatory infectious process in the kidneys. In healthy individuals, CC genotypes are found for the T (-31) C gene of IL-1 $\beta$  and AA for the Asp299Gly TLR4 gene. **CONCLUSIONS:** It is useful for women of reproductive age to provide genetic diagnostics to detect reference genes polymorphism. It will allow to reveal AP development risk group for carrying out primary prevention.

**Keywords:** acute pyelonephritis, immune response, genetic markers

\*Крутиков Е.С. 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины. Тел.: (3652) 554-911, E-mail: nephrostar@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Острый пиелонефрит (оПН) – это инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и тубулоинтерстициальной зоне [1]. Чаще всего заболевание вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae*. Основным путем инфицирования является восходящий. Известно, что среди больных с оПН преобладают женщины. Это обусловлено рядом предрасполагающих факторов, таких как короткий и широкий мочеиспускательный канал, расположенный в непосредственной близости к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу. Особенно высокий риск возникновения инфекции мочевыводящих путей отмечен у двух групп риска. Во-первых, это женщины репродуктивного возраста, ведущие активную половую жизнь, с частой сменой партнеров, контрацепцией спермицидами. Во-вторых – беременные, у которых изменяется угол наклона мочевого пузыря и развиваются гипотония мочевыводящих путей, дисфункция сфинктеров и недержание/неудержание мочи [2, 3].

Немаловажную роль в патогенезе оПН играют различные нарушения иммунной системы (дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета) [4]. Слизистая оболочка мочевыводящих путей и лоханок становится легко проницаемой при совпадении по времени ряда факторов, а именно: проявления вирулентных свойств бактерий, неадекватности иммунной реакции организма, нарушении уродинамики [5].

Развитие воспалительного процесса в почках всегда связано с нарушением иммунного ответа, проявляющегося снижением защитных свойств локальных звеньев иммунной цепи, фагоцитарных свойств гранулоцитов (макрофагов), массивным высвобождением провоспалительных цитокинов и др. Концентрация в сыворотке крови цитокинов IL-1 и IL-6 повышается в первую очередь, поэтому их относят к маркерами воспаления. IL-1 $\beta$  является ключевым цитокином в регуляции иммунных процессов посредством участия в развитии острого и хронического воспаления, а генетически детерминированный полиморфизм коррелирует с изменениями в развитии иммунного ответа и сопровождается увеличением частоты инфекционных заболеваний [6]. По данным литературы, концентрация интерлейкинов в крови пропорциональна степени тяжести пиелонефрита [7].

Иммунный ответ против различных патогенов в первую очередь начинается с активации врожденного иммунитета. Одним из важнейших его

звеньев считают фазу распознавания молекулярных структур микроорганизмов с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR представляют собой интегрированные трансмембранные гликопротеины с поверхностными рецепторами, ответственными за связывание с поверхностными структурами микроорганизмов – липопroteинами, липополисахаридами, флагеллином. Например, на поверхности *Escherichia coli* экспрессируются адгезины, которые в дальнейшем связываются с эпителиальными клетками мочевыводящих путей и почек. В процессе экспериментальных исследований было доказано, что почечный воспалительный ответ на бактерии *E. Coli* зависит от TLR-4. Этот рецептор расположен на клетках мочевого пузыря и канальцев почек и индуцирует пути выработки провоспалительных цитокинов, а также интерферона 1-го типа [8, 9].

На сегодняшний день актуальным является изучение генетических маркеров нарушений иммунного ответа, а также предрасположенности к инфекциям почек и мочевыводящих путей.

Целью настоящего исследования явилось изучение у женщин репродуктивного возраста, страдающих оПН, генетически детерминированных изменений Toll-подобного рецептора-4, мутаций в генах IL-1 $\beta$ , IL-6.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Отбор больных проводили на базе нефрологического отделения ГБУЗ Республики Крым «Симферопольской городской клинической больницы №7». Под наблюдением была группа больных женщин репродуктивного возраста с оПН (26 человек). Средний возраст обследованных составил  $29,6 \pm 4,7$  года. Диагноз устанавливали на основании типичных клинических проявлений (болевой синдром со стороны почек, гипертермия, дизурические расстройства, ознобы, слабость, утомляемость, плохой аппетит, головные боли, миалгии, артралгии), изменений в анализе мочи [возможен мочево́й синдром с лейкоцитурией (при наличии 10 клеток и более), бактериурией, иногда микрогематурией]. Именения в ОАМ определяли путем микроскопии мочевого осадка, а также проводили пробу Нечипоренко (норма – лейкоциты до 4000 в 1 мл). Идентификацию возбудителей производили методом культурального исследования мочи. Бактериурия диагностировалась при количестве бактерий свыше  $10^4$  КОЕ в 1 мл мочи. В 80,8% случаев возбудителем являлась *E. Coli*. Также об активности воспалительного процесса свидетельствовали: лейкоцитоз более  $9 \times 10^9$ /л и палоч-

кядерный сдвиг в формуле крови. 19 больных (73,1%) страдали острым неосложненным пиелонефритом. При ультразвуковом исследовании у них структурных аномалий почек и мочевыводящих путей выявлено не было. У 7 больных (26,9%) имелся нефроптоз или удвоение чашечно-лоханочной системы.

Критериями исключения являлись возраст старше 45 лет, наличие хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, врожденных аномалий развития мочеполовой системы, сахарного диабета, беременности. Группа контроля состояла из 27 женщин, сопоставимых по возрасту, практически здоровых, не имевших в анамнезе эпизодов инфекций почек и мочевыводящих путей.

В лаборатории молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского» г. Симферополя методом ПЦР осуществлялось изучение генетического полиморфизма IL-1 $\beta$ , IL-6 и TLR-4. Путем аллельного исключения с помощью наборов производства фирмы ООО НПФ «Литех», Москва, использовался метод регистрации флюоресценции в режиме реального времени с добавлением в реакцию смесь флюоресцентного красителя SYBR-Green в рекомендуемой концентрации. Результаты каждого эксперимента регистрировались на амплификаторе «Терцик МС2» методом электрофореза в 3% агарозном геле, в 0,1 М буферном растворе трис-борной кислоты, рН 8,6, в присутствии бромистого этидия, а также электрофорезом в 2% геле агарозы и в режиме реального времени, CFX-96 по флюоресценции при 524 нм. Выделение образцов ДНК из крови осуществлялось с помощью фенол-хлороформного метода [10].

Статистический анализ полученных дан-

ных проводили с использованием пакетов стандартных прикладных программ «Statistica v6.0» («StatSoft Inc», США), «Microsoft Excel, 2007» («Microsoft Corporation», США).

Результаты представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку соответствия наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов при равновесии Харди-Вайнберга проводили с применением критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Рассчитывали отношения шансов (OR) и его доверительный интервал при уровне значимости 95%. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении полиморфизма гена IL-1 $\beta$ , при котором происходит замена цитозина (С) на тимин (Т) в -31 участке ДНК, обозначается как генетический маркер Т(-31)С. Возможны различные генотипы: СС, СТ и ТТ. При сравнении частоты аллельных вариантов промоторной области Т(-31)С гена IL-1 $\beta$  в группе больных чаще встречается аллель Т [достоверно  $p = 0,0578$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля], и наличие генотипа СТ. Это можно рассматривать как повышенную вероятность возникновения воспалительного процесса в мочевых путях. У здоровых лиц, наоборот, преобладают гомозиготы СС  $p = 19,32$  ( $p < 0,05$ ) в полиморфизме гена IL-1 $\beta$  (табл. 1).

Доказано, что у носителей мутантного аллеля синтез интерлейкина-1 происходит активнее, вызывая усиление воспалительного процесса как в мочевыводящих путях, так и во всем организме.

Известно, что при активации TLR на поверхности клетки запускается каскад реакций, направ-

Таблица 1 / Table 1

**Частоты аллельных сочетаний промоторной области Т(-31)С гена IL-1 $\beta$  у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля**  
**The frequencies of allelic combinations of the T (-31) C promoter region of the IL-1 $\beta$  gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group**

Аллельное сочетание	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий достоверности (p)	Относительно шансов (OR)
	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)		
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая		Ожидаемая			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	0	0	0,044	0,044	18	0,666	0,663	0,00001	19,349	0,027
СТ	11	0,423	0,331	0,025	8	0,296	0,301	0,0001	6,250	1,7
ТТ	15	0,576	0,624	0,003	1	0,037	0,034	0,00002	0,0578	12,9
Всего	26	1,000	1,000		27	1,000	1,000			

Таблица 2 / Table 2

**Частоты аллельных сочетаний промоторной области Arg299Gly гена TLR-4 у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля**  
**The frequencies of allelic combinations of the Arg299Gly promoter region of the TLR-4 gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group**

Аллельное сочетание	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий достоверности (p)	Относительно шансов (OR)
	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)		
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая		Ожидаемая			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
GG	19	0,730	0,716	0,0008	9	0,333	0,231	0,044	0,0056	1,7
AG	7	0,269	0,260	0,0086	8	0,296	0,499	0,082	0,0662	1,44
AA	0	0	0,023	0,0237	10	0,370	0,268	0,038	0,0057	-
Всего	26	1,000	1,000		27	1,000	1,000			

Таблица 3 / Table 3

**Частоты аллельных сочетаний промоторной области C(-174)G гена IL-6 у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля**  
**The frequencies of allelic combinations of the C (-174) G promoter region of the IL6 gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group**

Аллельное сочетание	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий достоверности (p)	Относительный риск (RR)
	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)	Частота			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ набл./ожд.)		
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая		Ожидаемая			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
GG	18	0,6923	0,7160	0,0008	18	0,6667	0,6944	0,0011	0,0001	-
GC	8	0,3077	0,2603	0,0086	9	0,3333	0,2778	0,0111	0,0005	-
CC	0	0	0,0237	0,0237	0	0	0,0278	0,0278	0,0006	-
Всего	26	1,0000	1,0000		27	1,0000	1,0000			

ленных на активацию процессов врожденного иммунитета: экспрессия антимикробных факторов, медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ ), а также других генов, ответственных за дифференцировку и регуляцию апоптоза [11]. При наличии различных мутаций в гене Toll-подобных рецепторов (в частности, TLR-4) происходит нарушение нормальной работы иммунной системы. В одном случае может произойти инактивация молекул для передачи сигналов запуска каскада про- и противовоспалительных реакций, что послужит причиной угнетения иммунной системы. При другом варианте генетического дефекта активность иммунной системы, наоборот, может увеличиться, что наблюдается при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как бронхиальная астма, заболевания соединительной ткани и др. [12].

При сравнении частоты аллельных вариантов замены аспарагина на глицин в 299-й позиции гена TLR-4 в группе больных и практически здоровых лиц оказалось, что частота встречаемости аллеля G коррелирует с повышением риска заболевания пиелонефритом, а частота встречаемости аллеля А, напротив, повышается в контрольной группе (табл. 2).

У лиц с выраженным воспалительным процессом преобладал генотип GG, у здоровых больше встречается генотип AA. Сочетание аллелей AG в одинаковой степени сопровождается повышенным риском возникновения инфекционного процесса, в том числе пиелонефрита.

При изучении распределения частот генотипов C(-174)G гена IL-6 статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3). Гомозиготы GG, CC, гетерозиготы GC наблюдались в одинаковой степени как у больных с ОПН, так и в группе контроля.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Острый пиелонефрит является инфекционно-воспалительным процессом, вызванным в большинстве случаев E.Coli. В современной научной литературе есть указания на то, что патологический воспалительный процесс и иммунный ответ на него во многом детерминируются генетическими нарушениями [13]. Так, при наличии дефектов в генах Toll-подобного рецептора, отвечающего за экспрессию антигенов на поверхность клеток и активацию про- и противовоспалительных реакций, воспалительный процесс протекает



более активно. Изучено, что наличие гомозиготы GG в промоторной области Arg299Gly гена TLR-4 вызывает нарушения запуска каскада противовоспалительных реакций [14]. Также изменения гена IL-1b [гомозиготы TT и гетерозиготы CT в промоторной области T(-31)C] позволяют установить предрасположенность к развитию ОПН. В связи с тем, что репродуктивный возраст женщин относят к факторам риска развития инфекций мочевыводящих путей и, в частности, пиелонефрита, то для прогнозирования вероятного инфекционно-воспалительного процесса в почках целесообразно исследовать именно эти генетические маркеры. Изучение распределения частот генотипов C(-174)G гена IL-6 достоверных результатов не дало, вероятно для получения статистически отличимых показателей требуется большее количество наблюдений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин репродуктивного возраста с ОПН выявлена высокая распространенность полиморфизма генов IL-1β и TLR-4.

Генотипы TT, CT и полиморфизма гена T(-31)C IL-1β и генотип GG полиморфизма гена Asp299Gly TLR-4 ассоциированы с повышенным риском возникновения инфекционно-воспалительного процесса в почках.

У здоровых лиц встречаются генотипы CC для гена T(-31)C IL-1β и AA для гена Asp299Gly TLR-4.

Женщинам репродуктивного возраста целесообразно проводить генетическую диагностику для прогнозирования возникновения инфекционного процесса и проведения профилактики.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шрайер Р. (ред.). Руководство по нефрологии. ГЭОТАР-Медиа; М., 2009: 560 [Shrayer R. Nephrology. Manual of Nephrology. GEOTAR-Media; M., 2007: 688]
2. Дядык АИ, Багрий АЭ, Яровая НФ, Хоменко МВ. Инфекции мочевой системы. *Новости медицины и фармации* 2012; 19: 436 [Dyadyk AI, Bagrij AE, Yarovaya NF, Homenko MV. Infections of the urinary system. *News of Medicine and Pharmacy* 2012; 19: 436]
3. Лоран ОБ, Синякова ЛА, Косова ИВ. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин. *Медицинский совет* 2008; 1: 59–63 [Loran OB, Sinyakova LA, Kosova IV. Modern approaches to the diagnosis and treatment of acute non-obstructive pyelonephritis in women. *Medical council*; 2008; 1: 59–63]
4. Хайтов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009: 354 [Khaitov RM, Pinegin BV, Yarilin AA. Guide to Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system. GEOTAR-Media, M., 2009: 354]
5. Ермоленко ВМ, Филатова НН, Малкох АВ. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте. *Лечащий*

*врач* 2012; 8 [Ermolenko VM, Filatova NN, Malkoch AV. Urinary tract infection and its treatment in the age aspect. *Attending doctor*; 2012; 8]

6. Хунафина ДХ, Хабелова ТА, Кутуев ОИ и др. Полиморфизм генов TNFα, IL1β и IL1-RN у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана* 2008; 5 (3): 77-82 [Hunafina DH, Habelova TA, Kutuev OI, SHamsieva AM and oth. Polymorphism of the TNFα, IL1β and IL1-RN genes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical bulletin of Bashkortostan* 2008; 5 (3): 77-82]

7. Тиликин ВС, Каде АХ, Лебедев ВП и др. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом. *Фундаментальные исследования* 2012; 4: 129-132 [Tilikin VS, Kade AH, Lebedev VP and oth. Effect of TES-therapy on the dynamics of interleukin 4, 6, 10 in patients with acute pyelonephritis. *Fundamental research*; 2012; 4: 129-132]

8. Бельчусова ЛИ, Гурьянова ЕА, Белова АИ. Динамика иммунологических показателей крови у больных хроническим пиелонефритом. *Вестник Чувашского университета* 2012; 3: 304-308 [Bel'chusova LI, Gur'yanova EA, Belova AI. Dynamics of immunological parameters of blood in patients with chronic pyelonephritis. *Bulletin of the Chuvash University*; 2012; 3: 304-308]

9. Майданник ВГ. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе патологии почек. *Тематический номер «Урология. Нефрология. Андрология»* 2014; 1: 45-49 [Maidannik VG. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of renal pathology. *Thematic issue "Urology. Nephrology. Andrology"*; 2014; 1: 45-49]

10. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике (под ред. Карпищенко А.И.). Третье издание. ГЭОТАР-Медиа, М., 2013; 782 [Medical laboratory technologies. Manual for clinical laboratory diagnostics (edited by Karpischenko A.I.). Third edition. M., GEOTAR-Media, 2013; 782]

11. Ризванова ФФ, Пикуза ОИ, Файзуллина РА и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина* 2010; 6 (45): 41-43. [Rizvanova FF, Pikuza OI., Faizullina RA, Gayfullina RF. Genetic diagnostics: polymorphism of cytokine genes. *Practical medicine*; 2010; 6 (45): 41-43]

12. Мамедова ГН, Тарасова ЛН. Клинико-патогенетическая характеристика TLR. *Медицинский вестник юга России* 2012; 12-15. [Mamedova GN, Tarasova LN. Clinical and pathogenetic characteristics of TLR. *The medical bulletin of the south of Russia*. 2012; 12-15]

13. Майданник ВГ, Ковальчук ИВ. Современные аспекты пиелонефрита у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2016; 9 (6): 17-40 [Maidannik VG, Kovalchuk IV. Modern aspects of pyelonephritis in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016; 9 (6): 17-40]

14. Андриюков БГ, Сомова ЛМ, Тимченко НФ. Температурозависимые молекулярные механизмы развития инфекций. *Современные технологии в медицине* 2016; 8 (3): 137-150 [Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Temperature-dependent molecular mechanisms of infection development. *Modern technologies in medicine*; 2016; 8 (3): 137-150]

#### Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, заведующий кафедрой. Тел.: (3652) 554-911, E-mail: nephrostar@yandex.ru  
Prof. Evgeny S. Krutikov, MD, PhD, DMedSci 295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department

of propaedeutics of internal medicine, head. Phone: (3652) 554-911. E-mail: nephrostar@yandex.ru

Шурыгина Оксана Юрьевна

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, аспирант. Тел.: +7-978-743-07-83, E-mail: ksunm301@rambler.ru

Graduate student Oksana Yu. Shurigina, MD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the department of propaedeutics of internal medicine, graduate student.. Phone: +7978-743-07-83, E-mail: ksunm301@rambler.ru

Сорокина Лея Евгеньевна

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, лаборант кафедры. Тел.: +7-978-209-46-73, E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Leia E. Sorokina, MD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the department of propaedeutics of internal medicine, laboratory assistant of department. Phone: +7978-209-46-73, E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федераль-

ный университет им. В.И. Вернадского», лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7-978-781-96-22, E-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Andrey I. Gordienko, PhD,

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Laboratory of Molecular Genetic Research, Central Research Laboratory, Leading Researcher. Phone: +7978-781-96-22, E-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Малый Константин Дмитриевич, канд. мед. наук

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7-978-110-17-56, E-mail: kdmaly@mail.ru

Konstantin D. Malyj, MD, PhD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Laboratory of Molecular Genetic Research, Central Research Laboratory, Leading Researcher Phone: +7978-110-17-56, E-mail: kdmaly@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 03.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 03.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018