

© Е.Н.Борисов, Л.В.Иваницкий, Л.М.Самоходская, Т.Н.Краснова, Е.П.Павликова, А.А.Камалов, 2019

УДК [616.5-002.525.2+616.61-002]-02:616-002+616-005.6

Для цитирования: Борисов Е.Н., Иваницкий Л.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Павликова Е.П., Камалов А.А. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. Нефрология 2019; 23 (2): 77-81. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

For citation: Borisov E.N., Ivanitsky L.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Pavlikova E.P., Kamalov A.A. Interrelation of allelic variants of hemostasis system genes on the development and course of lupus nephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 77-81 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

*Е.Н. Борисов^{*1}, Л.В. Иваницкий², Л.М. Самоходская³, Т.Н. Краснова⁴,
Е.П. Павликова¹, А.А. Камалов¹*

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

¹ Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ² кафедра общей врачебной практики (семейная медицина), Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; ³ лаборатория генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ⁴ кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия

*E.N. Borisov^{*1}, L.V. Ivanitsky², L.M. Samokhodskaya³, T.N. Krasnova⁴,
E.P. Pavlikova¹, A.A. Kamalov¹*

INTERRELATION OF ALLELIC VARIANTS OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF LUPUS NEPHRITIS

¹ Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia; ² Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute. MF Vladimirsky, Moscow, Russia; ³ Laboratory of Gene and Cell Technologies of the Department of Biochemistry and Molecular Medicine of the Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia; ⁴ Department of Internal Medicine, Department of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка влияния аллельных вариаций генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовали 100 пациентов с СКВ европеоидной расы, 80 женщин и 20 мужчин в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 37±14 лет). Длительность наблюдения составляла для 73 больных более 5 лет, для 18 – от 1 года до 5 лет и для 9 – менее 1 года. Повышение уровня креатинина в крови выше или равное 2 мг/дл считалось значимым признаком нарушения функции почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов, включенных в исследование, поражение почек выявлено у 61 человека (61%). У 33 из них (54,1%) – по типу быстро прогрессирующего волчаночного нефрита (БПВН). У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) (p=0,033). ОШ для мутантного генотипа – 6.1 (95% ДИ 1,6 – 22,3). У больных с БПВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) (p=0,031). ОШ для мутантного генотипа – 1.6 при (95% ДИ 1,0 – 4,7). Пятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше (72,8%), чем у пациентов без данной мутации (81,9%) (p=0,027). Десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше (55,6%), чем у пациентов без данной мутации (70,5%) (p=0,016). У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675) (p=0,046). ОШ для мутантного генотипа – 1.7 (95% ДИ 1.0 – 4.7). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Мутантные аллели генов MTHFR (C677T) и PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, ассоциированы с развитием ВН. Полиморфизм гена MTHFR (C677T) связан с неблагоприятным течением ВН.

Ключевые слова: системная красная волчанка, нефрит, тромбофилия

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of allelic variations in the hemostatic system genes on the development and course of lupus nephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The study analyzed 100 patients with SLE Caucasians. 80 women and 20 men aged 16 to 73 years (mean age 37, ± 14 years). The duration of observation was for 73 patients over 5 years, for 18 – from 1 year to 5 years and for 9 – less than 1 year. A rise in the level of creatinine in the blood above or equal to 2 mg / dl was considered a significant sign of impaired renal function. **RESULTS.** Among the patients included in the study, kidney damage was detected in

*Борисов Е. Н. 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. E-mail: borisov.bfm@gmail.com. Тел.: +7 (925) 314-19-23 ORCID: 0000-0002-2216-0326

61 people (61%). In 33 of them (54.1%), a variant of renal pathology was observed according to the type of rapidly progressive lupus nephritis (BPVN). In patients with BH, mutations in the MTHFR (C677T) gene were statistically significantly more frequent ($p = 0.033$). The OR for the mutant genotype is 6.146 with 95% CI from 1.692 to 22.326. In patients with PWHD, mutations in the MTHFR (C677T) gene were statistically significantly more frequent ($p = 0.031$). The OR for the mutant genotype is 1.625 with 95% CI from 1.034 to 4.771. The five-year renal survival in carriers of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T) is statistically significantly lower (72.8%) than in patients without this mutation (81.9%) ($p = 0.027$). Ten-year renal survival in carriers of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T) is statistically significantly less (55.6%) than in patients without this mutation (70.5%) ($p = 0.016$). In patients with BH, mutations in the PAI-1 gene (4G / 5G 675) were statistically significantly more frequent ($p = 0.046$). OR for mutant genotype – 1.766 with 95% CI from 1.061 to 4.758. **CONCLUSION.** The mutant alleles of the MTHFR (C677T) and PAI-1 (4G / 5G 675) genes are likely to be associated with the development of BH. Polymorphism of the MTHFR gene (C677T) is associated with an unfavorable course of HH.

Keywords: systemic lupus erythematosus, nephritis, thrombophilia

ВВЕДЕНИЕ

Волчаночный нефрит (ВН) – один из наиболее тяжелых висцеритов при системной красной волчанке (СКВ). Клинические и лабораторные признаки патологии почек наблюдаются у 50–70 % пациентов. [1]. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) у таких больных вносит дополнительный вклад в поражение почек, ухудшает прогноз течения заболевания и снижает общую выживаемость. Своевременная диагностика нарушений свёртывающей системы крови, присоединение к терапии антикоагулянтов улучшают исходы среди пациентов с ВН, которые имеют ТМА [2].

Известно, что риск развития тромботических осложнений увеличивается при наличии дефектов в генах, влияющих на систему гемостаза. В развитии и течении нефрита в рамках СКВ идентифицировано множество потенциальных генетических предикторов, однако, в настоящее время нет полного понимания ассоциации распределения аллелей риска и клинических проявлений заболевания. [3]

Цель: оценка влияния аллельных вариаций генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 пациентов с СКВ европеоидной расы. Все больные проходили комплексное клиничко-лабораторное обследование в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Половозрастная структура: 80 женщин и 20 мужчин в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 37 ± 14 лет). Длительность наблюдения составляла для 73 больных более 5 лет, для 18 – от 1 года до 5 лет и для 9 – менее 1 года. Повышение уровня креатинина в крови выше или равное 2 мг/дл считалось значимым признаком нарушения экскреторной функции почек. Больные с ВН получали сочетанную

иммуносупрессивную терапию преднизолоном и циклофосфаном или препаратами микофеноловой кислоты, в том числе в сверхвысоких дозах. Исследование полиморфизма генов проводили в лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова с помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции и электрофореза в агарозном геле.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и доверительному интервалу (ДИ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерии Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали в ходе логистического регрессионного анализа. Оценку «почечной» выживаемости (ПВ) проводили методом Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, включенных в исследование, поражение почек выявлено у 61 человека (61 %). У 33 из них (54,1 %) наблюдался вариант почечной патологии по типу быстро прогрессирующего волчаночного нефрита (БПВН). У пациентов с медленно прогрессирующим течением поражения почек (20 человек – 32,7 %) ведущим в клини-

ческой картине заболевания был нефротический синдром (НС) (13 пациентов – 65 %), у 7 пациентов (35 %) – мочевого синдром. У 8 пациентов (13,2 %) поражение почек протекало латентно.

У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) ($p=0,033$). Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 34,4 %) составила 9,2 %, ОШ для мутантного генотипа – 6,1 (95 % ДИ 1,6 – 22,3 (табл. 1).

У больных с БПВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) ($p=0,031$). Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 39,8 %) составила 9,8 %, ОШ для мутантного генотипа – 1,6 (95 % ДИ от 1,0 – 4,7), табл. 2.

Под «почечной» выживаемостью (ПВ) понимали долю больных, у которых произошло снижение экскреторной функции почек (повышение уровня креатинина в крови более 2 мг/дл). Пятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации 72,8 (95 % ДИ от 62,6 – 75,3 %) и 81,9 % (95 % ДИ 78,1 – 86,7 %) соответственно, $p=0,027$.

Десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации 55,6 (95 % ДИ 42,5 – 65,1 %) и 70,5 % (95 % ДИ 65,9 – 79,7 %) соответственно, $p=0,016$ (рисунок).

У пациентов с ВН при наличии мутантного аллеля MTHFR (C677T) отмечался больший уровень протеинурии в рамках НС (в среднем $6,8 \pm 1,2$ г/л) по сравнению с таковым у пациентов без мутантного аллеля данного гена (средняя протеинурия $2,4 \pm 0,5$ г/л), $p=0,037$.

У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675), $p=0,046$. Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 28,1 %) составила 6,5 %, ОШ для мутантного генотипа – 1,7 при (95 % ДИ 1,0 – 4,7), табл. 3.

Связь полиморфизма PAI-1 (4G/5G 675) с вариантом течения ВН и «почечной» выживаемостью статистически недостоверна.

Не выявлено ассоциации с развитием и течением ВН с полиморфизмом генов фактора XIII – FXIII (G485T), гликопротеина Ia – GPIa (C807T) и гликопротеина IIIa – GPIIb (T196C), субъедини-

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка MTHFR (C677T) у больных с ВН и без него
Polymorphism of alleles and genotypes of the MTHFR protein gene (C677T) in patients with and without ВН

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
СКВ с нефритом	42,3 %	57,7 %	21,3 % (13)	44,3 % (27)	34,4 % (21)	61
СКВ без нефрита	67,6 %	32,4 %	48,7 % (19)	43,6 % (17)	7,7 % (3)	39
p	p=0,028		p=0,033			

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: N – мажорный аллель; M – минорный аллель.

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка MTHFR (C677T) у больных с БПВН и с другими вариантами нефрита

Polymorphism of alleles and genotypes of the MTHFR gene (C677T) in patients with BPVN and with other nephritis variants

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
БПВН	35,4 %	64,6 %	18,9 % (6)	41,3 % (14)	39,8 % (13)	33
Другие варианты ВН	72,1 %	27,9 %	32,1 % (9)	39,3 % (11)	28,6 % (8)	28
p	p=0,039		p=0,046			

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка PAI-1 (4G/5G 675) у больных с ВН и без него
Polymorphism of alleles and genotypes of the PAI-1 protein gene (4G / 5G 675) in patients with and without lupus nephritis

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
СКВ с нефритом	54,8 %	45,2 %	24,6 % (15)	47,5 % (29)	27,9 % (17)	61
СКВ без нефрита	60,1 %	39,9 %	35,9 % (14)	46,2 % (18)	17,9 % (7)	39
p	p=0,045		p=0,048			

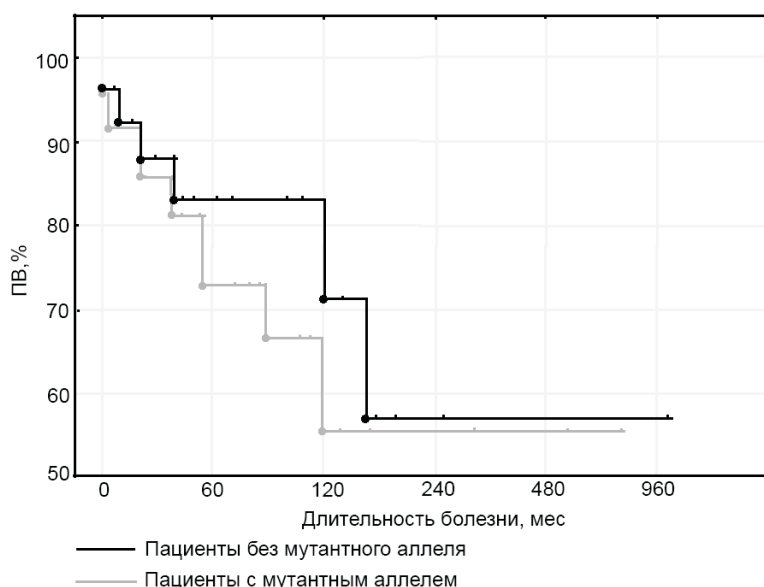


Рисунок. Почечная выживаемость у больных с СКВ в зависимости от наличия мутантного аллеля гена MTHFR (C677T).
Figure. Renal survival in patients with SLE, depending on the presence of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T).

цы p22phox NADH-оксидазы – p22phox (C242T), эндотелиальной NO-синтазы – eNOS (G894T).

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии минорного аллеля MTHFR (C677T) повышается риск развития ТМА, в том числе приводящей к поражению клубочкового аппарата почек.

Сочетание иммунокомплексного поражения и ТМА ведет к повышенному риску развития нефрита и его тяжелому течению у больных с СКВ.

Описан частый полиморфизм, заключающийся в замене цитозина на тимин в 677-м положении гена (C677T), кодирующего MTHFR, фермент участвующий в метаболизме гомоцистеина.

В результате происходит замена Glu на Ala в первичной структуре белка, что, в свою очередь, приводит к образованию термолabile и менее активного варианта фермента. Это ведет к уменьшению образования 5-метилтетрагидрофолата и, соответственно, метионина из гомоцистеина и накоплению последнего. Нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие мутации в гене MTHFR (C677T) является фактором риска тромботических осложнений [4].

Протромботический эффект при этом обусловлен поражением эндотелия сосудистого русла. Обнажается субэндотелиальный матрикс, изменяется активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), изменяется пролиферация гладкомышечных клеток, что приводит к активации тромбоци-

тов, фактора XII и фактора V. Все это способствует реакции трансформации протромбина в тромбин [5].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является ингибитором фибринолиза и участвует в отложении фибрина в почечных клубочках. Инсерционно-делеционный 4G/5G полиморфизм (rs1799889(-)): выпадение одного из пяти гуаниновых нуклеотидов в (-675) позиции промоторной области. Аллель 5G имеет меньшую транскрипционную активность, наличие мутантной аллели 4G приводит к повышению активности PAI-1 и склонности к тромбозам. По результатам недавнего мета-анализа показано, что пациенты с аллелью 4G имеют большие шансы тромботических осложнений, чем пациенты с генотипом 5G/5G [6]. Поскольку активация передачи сигналов гломерулярного Toll-подобного рецептора 3 (TLR3), по сообщениям, играет ключевую роль в патогенезе волчаночного нефрита (LN). TLR3-опосредованная экспрессия PAI-1 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека может влиять на развитие ВН [7, 8]. Таким образом, полиморфизм PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, ассоциирован с повышенным риском развития ВН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутантные аллели генов MTHFR (C677T) и PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, связаны с развитием ВН. Полиморфизм гена MTHFR (C677T) обуславливает неблагоприятное течение ВН. Определение наследственных факторов риска развития нефрита в рамках СКВ позволит своевременно диагностировать и начинать лечение, используя подходы персонализированной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Краснова ТН. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению. *Современная ревматология* 2008;2(3): 18–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-483> [Krasnova TN. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: the present views of its pathogenesis and clinical manifestations and the approaches to its treatment. *Modern Rheumatology Journal* 2008;2(3):18–21 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-483>]
2. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo MC. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2018; 9:1008. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01008
3. Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S et al. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends Mol Med* 2018;24(4):364–378. Doi: 10.1016/j.molmed.2018.02.003
4. Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylene-

tetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascul Pharmacol* 2016;78:1–9. Doi: 10.1016/j.vph.2015.06.009

5. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res* 2018;119:7–12. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

6. Liu Y, Cheng J, Guo X et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene* 2018;673:167–173. Doi: 10.1016/j.gene.2018.06.040

7. Hamano K, Iwano M, Akai Y et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:695–705. Doi: 10.1053/ajkd.2002.31986

8. Liu Q, Imaizumi T, Kawaguchi S et al. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephron* 2018;139:349–358

Сведения об авторах:

Борисов Евгений Николаевич

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, врач-терапевт. E-mail: borisov.fbm@gmail.com. Тел.: +7 (925) 314-19-23. ORCID: 0000-0002-2216-0326

Yevgeny N. Borisov, MD

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, Building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Education Center, general practitioner. E-mail: borisov.fbm@gmail.com. Phone: +7 (925) 314-19-23. ORCID: 0000-0002-2216-0326

Доц. Иваницкий Людвиг Валерьевич

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра общей врачебной практики (семейная медицина). E-mail: l.iwanitskiy@gmail.com, Раб. тел.: + 7 (499) 674-07-09, моб. тел.: +7 (919) 411-05-88

Associate Professor Ludwig V. Ivanitskiy, MD

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, ul. Schepkina 61/2, building 1, Moscow Oblast Scientific and Research Clinical Institute; MF Vladimirovsky, Department of General Medical Practice (Family Medicine). Email: l.iwanitskiy@gmail.com Work phone: + 7 (499) 674-07-09, Mobile phone: +7 (919) 411-05-88

Доц. Самоходская Лариса Михайловна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр, д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, лаборатория генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, зав. лабораторией. Тел.: 8 (495) 531-27-60, E-mail: slm61@mail.ru

Associate Professor Larisa M. Samohotskaya, MD, PhD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Ave., Building 27, build. 1, Moscow State University named after MV Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine, Laboratory of Genetic and Cellular Technologies of the Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Head. Phone: 8 (495) 531-27-60, Email: slm61@mail.ru

Доц. Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: +7 985-295-27-11, E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Associate Professor Tatyana N. Krasnova, MD, PhD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Ave., Building 27, building . 1, Moscow State University named after MV Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine, Department of Internal Medicine. Phone: +7 985-295-27-11, E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Проф. Павликова Елена Петровна, д-р мед. наук

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, заведующая отделом внутренних болезней. Тел.: 8 (495) 531-27-40, E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru

Professor Elena P. Pavlikova, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Education Center, Department of Internal Diseases, Head. Work phone: 8 (495) 531-27-40, E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru

Проф. Камалов Армаис Альбертович, д-р мед. наук

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, директор Медицинского научно-образовательного центра, академик РАН. Тел.: 8 (495) 531-27-27, E-mail: a.a.kamalov@mc.msu.ru

Professor Kamalov Armais Albertovich, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Educational Center, Director, Academician of the Russian Academy of Sciences. Work phone: 8 (495) 531-27-27, E-mail: aakamalov@mc.msu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 24.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019