

УДК 616.36002.2:612.82

ДИНАМИКА И ВЗАИМОСВЯЗИ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹Б.Б.Фишман, ¹В.В.Зурабов, ²В.Е.Куликов, ²М.Э.Хапман, ²М.А.Тонеева, ³С.Ш.Бутримова

¹ФГБОУ ПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

²ФГБОУ ПО «Ульяновский государственный университет», Россия

³ГБОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород, Россия

HANGES IN AND INTERRELATIONSHIPS BETWEEN BLOOD SERUM INTERLEUKIN-2, INTERLEUKIN-6, AND TUMOR NECROSIS FACTOR- α UPON LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

¹B.B.Fishman, ¹V.V.Zurabov, ²V.Ye.Kulikov, ²M.E.Hapman, ²M.A.Toneyeva, ³S.Sh.Butrimova

¹Yaroslav the Wise State University of Novgorod, Velikiy Novgorod, Russia

²Ulyanovsk State University, Russia

³Novgorod regional clinical hospital, Velikiy Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Для оценки степени взаимосвязи между функциональными показателями печени и уровнями цитокинемии при циррозах было проведено исследование сывороточных уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при циррозах печени вирусной этиологии классов А, В, С по Chald–Pugh. Концентрации цитокинов определялись методом твердофазного иммуоферментного анализа. Установлено, что на фоне снижения компенсации цирроза печени отмечается повышение сывороточных уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа в пределах референсных значений, за исключением уровня интерлейкина-6 при циррозе печени класса С. У данной категории больных уровень интерлейкина-6 превышает референсные значения и находится в пределах от 9,94 до 25,21 пг/мл со средней концентрацией $14,89 \pm 4,96$ пг/мл. Показано, что количественные соотношения и степени взаимосвязей между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Корреляционные взаимосвязи наиболее выражены в виде обратной связи между фактором некроза опухоли альфа и интерлейкином-6 ($r = -0,499$) при циррозе печени класса А; в виде прямой связи — между фактором некроза опухоли альфа и интерлейкином-2 ($r = 0,421$) при циррозе печени класса В. Доказано, что на фоне снижения компенсации цирроза печени отмечается повышение сывороточных уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа в пределах референсных значений, за исключением уровня интерлейкина-6 при циррозе печени класса С. У данной категории больных уровень интерлейкина-6 превышает референсные значения и находится в пределах от 9,94 до 25,21 пг/мл со средней концентрацией $14,89 \pm 4,96$ пг/мл.

Ключевые слова: интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), цирроз печени.

ELISA was used to assess serum levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in liver cirrhosis patients referred to Child-Pugh Classes A, B, and C. Increasing the grade of liver cirrhosis was associated with a trend to increases in serum IL-2, IL-6 and TNF- α within reference values, except for IL-6 in Class C patients whose sera contained $14,89 \pm 4,96$ pg/ml IL-6 (range: 9,94 to 25,21 pg/ml), which is above reference values. Class A cirrhosis features a negative correlation between TNF- α and IL-6 levels ($r = -0,421$), whereas Class B cirrhosis features a positive correlation between TNF- α and IL-2 ($r = 0,421$).

Key words: interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , liver cirrhosis.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-42-46>

Введение. Изучению осложнений при циррозах и экспериментальных исследований, достигнуты печени (ЦП) посвящено множество клинических успехи в изучении этиологических и предрасполагаю-

щих к этому заболеванию факторов [1, 2]. Вместе с этим многие вопросы патогенеза осложнений при циррозах печени остаются еще недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, противоречивы [3, 4]. В настоящее время наиболее правомочной теоретической основой, объясняющей этиологию развития осложнений при циррозе, считается теория периферической вазодилатации, однако и она не дает ответа на все существующие вопросы [5–7]. Еще недостаточно изучены частота возникновения и характер осложнений при хронических заболеваниях печени на фоне влияния цитокинов на активацию патологического процесса и нарушение гепатопортального кровотока [8–10]. Кроме того, существуют данные об активации цитокинового каскада при патологии печени. Так, гиперпродукция фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения цирротического процесса [11, 12]. В то же время нет четких данных о взаимосвязи между функциональными показателями печени и уровнями цитокинемии при циррозах [13, 14]. Учитывая разнородность данных в литературе, касающихся уровня цитокинов в сыворотке крови и их влияния, исследования механизмов патогенеза и осложнений при циррозах в этом направлении должны неуклонно продолжаться [15–17].

Цель исследования. Изучить сывороточные концентрации интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и их взаимосвязи для определения цитокинового статуса у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии в зависимости от класса тяжести по Child–Pugh.

Материалы и методы. Обследовано 107 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин, пациентов с ЦП в исходе хронических вирусных гепатитов. При диагностике методом полимеразной цепной реакции инфекция HBV, инфекция HCV, сочетанная инфекция HBV+HCV отмечались в 35,1, 46,1 и 18,8% случаев соответственно. Возрастной период больных колебался от 30 до 69 лет (средний возраст составил $57,3 \pm 4,6$ года). На основании классификации ЦП по Child–Pugh (1996) пациенты с различными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили больные ($n=35$) Child–Pugh класса А, 2-ю группу — больные ($n=37$) Child–Pugh класса В, в 3-ю группу вошли больные ($n=35$) Child–Pugh класса С. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (доноры крови).

Для подтверждения диагноза цирроза печени, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, колометрическим, ферментативно-колометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами с использованием диагностического комплекса Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Определение уровней ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α было основано на методе твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА). Для получения результатов и динамических наблюдений, адекватно отражающих изменение концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в крови, использовались наборы реагентов одного наименования («Интерлейкин-2-ИФА-Бест», «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» и «ФНО-альфа-ИФА-Бест») и одного и того же предприятия-изготовителя (Н.Новгород). Концентрации цитокинов измерялись в крови с 9 до 11 часов до лечения. Стадия цирроза печени оценивалась по METAVIR и ISHAK с использованием классификационной счетной шкалы Wapacini. Клиническая диагностика ЦП, оценка степени его тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями Протокола рабочей группы 11-го Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2015).

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистики. Была проведена группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при $p < 0,05$ по t -значениям Стьюдента; для характеристик рассеяния использовалась величина плотности Гаусса по величинам интерквартильного размаха (interquartile range — QR) как робастного аналога дисперсии ($E_{0,25}; 0,75 = X_{0,75-0,25}$) с обязательным вычислением наличия «выбросов». Для определения ранга и взаимосвязи между полученными признаками из многомерных методов нами использовались кластерный и факторный анализы. С помощью критерия Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Непосредственно статистическая обработка материала осуществлялась при помощи статистической программы StatSoft Statistica, версия 10.

Результаты и их обсуждение. Результаты величин сывороточных концентраций интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при циррозе печени и норме представлены в таблице.

Установлено, что при ЦП в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6. Так, при ЦП класса А уров-

Таким образом, у больных циррозом печени в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов и преимущественно за счет интерлейкина-6. Так, колебания уровней интерлейкина-6 у всех больных ЦП класса А находились в пределах референсных значений, класса В — 42,5%, а класса С — только у 30,8% пациентов. У остальных больных ЦП в группах

Таблица

Количественные значения цитокинов при ЦП классов А, В, С и норме

Цитокины	ЦП класса А	ЦП класса В	ЦП класса С	Контроль
ИЛ-2, пг/мл	2,02±0,17 (p=0,00563)*	3,66±2,99 (p=0,00574)*	3,99±2,41 (p=0,00786)*	1,93±2,83
ИЛ-6, пг/мл	6,47±0,91 (p=0,02083)*	8,97±3,95 (p=0,03553)*	14,89±4,96 (p=0,00005)* (p=0,00249)**	6,08±2,42
ФНО-α, пг/мл	2,47±0,61 (p=0,00375)*	2,62±0,47 (p=0,00093)*	3,96±1,82 (p=0,00555)*	1,74±1,14

* — Значения p при сравнении уровней цитокинов при ЦП классов А, В, С с контролем. ** — Значение p при сравнении уровней цитокинов между классами А и С.

ни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α колебались в пределах QR=1,83–2,32 пг/мл, 5,15–9,32 пг/мл, 1,23–3,15 пг/мл и в среднем SD=2,02±0,17 пг/мл, 6,47±0,91 пг/мл, 2,47±0,61 пг/мл соответственно. При ЦП класса В уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α колебались в пределах QR=1,02–9,35 пг/мл, 1,11–14,95 пг/мл, 1,78–3,11 пг/мл и в среднем SD=3,66±2,99 пг/мл, 8,97±3,95 пг/мл, 2,62±0,47 пг/мл соответственно. При ЦП класса С уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α колебались в пределах QR=1,04–8,39 пг/мл, 9,94–25,21 пг/мл, 1,74–7,11 пг/мл и в среднем SD=3,99±2,41 пг/мл, 14,89±4,96 пг/мл, 3,96±1,82 пг/мл соответственно. При ЦП класса С пределы колебаний средних значений ИЛ-6 были выше референсных значений доноров и отмечались в пределах SD=14,89±4,96 пг/мл.

При проведении матричного анализа взаимосвязи цитокинов установлено, что между сывороточными концентрациями цитокинов при циррозах печени классов А, В, С наиболее значимые корреляционные взаимосвязи наблюдаются между фактором некроза опухоли-α и интерлейкином-6 при циррозе печени класса А (r=-0,499), между фактором некроза опухоли-α и интерлейкином-2 при циррозе печени класса В (r=0,521). Следовательно, повышение сывороточной концентрации ФНО-α сопровождается увеличением концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 у пациентов с циррозом печени.

Child–Pugh классов В и С уровни колебаний интерлейкина-6 превышали референсные значения. У больных ЦП по Child–Pugh класса С колебания указанного параметра отмечались в пределах SD=14,89±4,96 пг/мл. Также в литературе показано, что если ФНО-α способствует активации купферовских и звездчатых клеток, то можно предположить о динамике процесса перестройки печеночной паренхимы [18, 19]. ИЛ-6 в высоких концентрациях стимулирует выработку в гепатоцитах белков острой фазы, что вторично может приводить к эндотелиальной дисфункции, повышению прокоагулянтной активности [20, 21]. Секретция ИЛ-6 стимулируется ФНО-α, в свою очередь ИЛ-6 может подавлять дальнейшее образование ФНО-α [22, 23]. Новые аспекты участия цитокинов при циррозах печени показаны в работе Э.П.Яковенко et al. [23]. Авторы показали, что интерлейкин-6 играет важную роль в прогрессировании печеночных и системных гемодинамических изменений, а показатели цитолитического синдрома и гепатопортального кровотока положительно коррелируют с уровнем интерлейкина-6. Полученные нами результаты не противоречат результатам, полученным другими авторами.

В сыворотке крови больных ЦП, в сравнении с донорами, наблюдалось повышение уровней всех исследованных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса в печени и усилению фиброгенеза в печени. Избыточное

содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α способствует усугублению имеющегося дисбаланса цитокиновой системы, что в свою очередь способствует снижению иммунитета. Кроме того, при исследовании цитокинового профиля больных ЦП с маркерами хронического вирусного гепатита С и В обнаружены существенные и разнонаправленные изменения содержания многих лимфокинов в сыворотке крови, входящих в набор иммунорегуляторных молекул, характерных для клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это кажется вполне естественным, учитывая хорошо известный факт, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. Уровень секреции провоспалительных цитокинов отражает степень дисфункции печени и активность воспалительного процесса. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) при ЦП вирусной этиологии, с хроническими В- и С-инфекциями имеет лишь ориентировочное диагностическое значение, ибо в ряде случаев остается вообще нормальным. Сывороточная концентрация интерлейкина-6 возрастает при циррозах печени и может оставаться без динамики на последующих периодах прогрессирования заболевания.

Заключение. Представленные данные указывают на значительную патогенетическую роль

изменения продукции цитокинов в процессе формирования хронического воспалительного процесса. Отмечается повышение сывороточной концентрации ИЛ-2 и ФНО- α при ЦП. При этом присутствовала корреляция с параметрами воспалительного процесса (активность трансаминаз — АлАТ, АсАТ) со степенью функциональных нарушений (протромбиновое время, концентрация сывороточного альбумина), гиперпродукция провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 вызывает повреждения печени и коррелирует с тяжестью течения ЦП.

На фоне снижения компенсации цирроза печени отмечается повышение сывороточных уровней — ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α — в пределах референсных значений, за исключением уровня ИЛ-6 при циррозе печени класса С. У данной категории больных уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах от 9,94 до 25,21 пг/мл со средней концентрацией $14,89 \pm 4,96$ пг/мл.

Количественные соотношения и степень взаимосвязи между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Значимая корреляционная связь отмечается между ФНО- α и ИЛ-6 ($r=0,499$) при циррозе печени класса А, между ФНО- α и ИЛ-2 ($r=0,521$) при циррозе печени класса В. Количественные соотношения между цитокинами могут определяться направлением развития воспалительного ответа и стадией компенсации цирроза печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии // Гастроэнтерология. 2014. № 8. С. 52–59. [Golovanova E.V. Mechanisms of fibrocavity in chronic liver disease and possible antifibrotics therapy. *Gastroenterology*, 2014, No. 8, pp. 52–59 (In Russ.)].
2. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Раймов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора // Новости хирургии. 2013. № 4. С. 45–50. [Nazyrov F.G., Devyatkov A.V., Babadzhanov A.H., Raimov S.A. Peculiarities of development and course of complications of liver cirrhosis depending on the etiological factor. *News Surgery*, 2013, No. 4, pp. 45–50 (In Russ.)].
3. Филиппова Л.П., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., Алексеева А.С. Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонууса вегетативной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 4. С. 152–157. [Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V., Alekseeva A.S. Quality of life in patients with liver cirrhosis depending on the tone of the autonomic nervous system. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, No. 4, pp. 152–157 (In Russ.)].
4. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*, 2006, Vol. 43, Suppl. 1, pp. 122–130.
5. Шерлок Ш.М., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Медицина, 1999, 115 с. [Sherlock Sh.M., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. *Moscow: Medicine*, 1999, 115 p. (In Russ.)].
6. Laleman W., Landeghem L.V., Wilmer A.A. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int.*, 2005, Vol. 25, pp. 1080–1089.
7. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19, No. 16, pp. 2449–2455.

8. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 3. С. 24–28. [Ivashkin V.T., Mamaev S.N., Lukina E.A. The peculiarities of immune response in patients With chronic hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2001, No. 3, pp. 24–28 (In Russ.)].
9. Мироджанов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени // Клиническая медицина. 2012. № 1. С. 47–53. [Mirodzhanov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullayeva Z.M. Interleukin-6 and nitric oxide in pathogenesis of portal hypertension and decompensation of cirrhosis of the liver. *Clinical Medicine*, 2012, No. 1, pp. 47–53 (In Russ.)].
10. Handa P., Kowdley K.V. Chemokines: potent mediators of hepatic inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Ann. Hepatol.*, 2014, Vol. 13, No. 1, pp. 152–154.
11. Li S., Huang X., Zhong H. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease: a meta-analysis. *J. Genet.*, 2013, Vol. 92, No. 3, pp. 617–628.
12. Fuster D., Tsui J.I., Cheng D.M. Interleukin-6 is associated with noninvasive markers of liver fibrosis in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2013, Vol. 29, No. 8, pp. 1110–1116.
13. Osawa Y., Hoshi M., Yasuda I. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, No. 6, pp. 65251–65262.
14. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *World J. Gastroenterol.*, 2007, Vol. 13, No. 3, pp. 421–425.
15. Ивашкин В.Т. Резистентный асцит у больных циррозами печени. М.: МЕДпресс-информ, 2013, 37 с. [Ivashkin V.T. Resistant ascites in patients with liver cirrhosis. *Moscow: MEDPress-Inform*, 2013, 37 p. (In Russ.)].
16. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Российский физиологический журнал. 2009. № 10. С. 74–76. [Ivashkin V.T. Complications of portal hypertension in liver cirrhosis. *Russian Physiological Journal*, 2009, No. 10, pp. 74–76 (In Russ.)].
17. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1206 с. [Paltsev M.A., Kaktursky L.V., Zairatyants O.V. Pathological anatomy. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2011, 1206 p. (In Russ.)].
18. Koksal A.S., Köklü S., Ibc M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig. Dis. Sci.*, 2009, Vol. 52, No. 12, pp. 3494–3497.
19. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19, No. 16, pp. 2449–2455.
20. Chen T.A., Sao Chen C. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 44, pp. 619–625.
21. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *World J. Gastroenterol.*, 2007, Vol. 13, No. 3, pp. 421–425.
22. Naveau S., Balian A., Degos F. Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *J. Hepatol.*, 1999, Vol. 31, No. 1, pp. 611–618.
23. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В., Прянишникова А.С., Иванов А.Н. Современные подходы к терапии больных циррозом печени // Фарматека. 2012. № 13. С. 88–93. [Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova A.V., Pryanishnikov A.S., Ivanov A.N. Modern approaches to the treatment of patients with liver cirrhosis. *Farmateka*, 2012, No. 13, pp. 88–93 (In Russ.)].

Статья поступила 22.08.2016 г.

Контактная информация: Фишман Борис Борисович, email: fishman@mxc.ru

Коллектив авторов:

Фишман Борис Борисович — д.м.н., профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, e-mail: fishman@mxc.ru;

Зурабов Вячеслав Валерьевич — аспирант с заочной формой обучения ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»; ГБУЗ ДКЦ № 1 ДЗ, 117485, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2, e-mail: zurabow@gmail.com;

Куликов Владимир Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: kulikov69@bk.ru;

Хапман Марат Эрикович — к.м.н., доцент кафедры биологии и иммунологии медицинского института ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: markhapman@mail.com;

Тонеева Марина Александровна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: toneeva@rambler.ru;

Бутримова Светлана Шерафетдиновна — зам. главного врача по медицинской части ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, e-mail: butrimova_s@mail.ru.