

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА ВОЗРАСТА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *ACE* И *PAI-1* НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (SARS-COV-2)

Богданов Д. С., Черкашин Д. В., Улятовский В. А.,
Шуленин К. С., Ефимов С. В., Мякошина Л. А., Буценко С. А.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Богданов Дмитрий Сергеевич,
Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: dimbog91@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 04.09.2023.

Резюме

В работе исследуется роль ассоциации полиморфных вариантов генов тканевого ингибитора активатора плазминогена 1 (*PAI-1*) и ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) у 244 пациентов с коронавирусной инфекцией с различной степенью тяжести заболевания (легкая, среднетяжелая и группа умерших). Также исследуется влияние фактора возраста в совокупности с различными генотипами на течение коронавирусной инфекции.

Анализ частот аллелей и генотипов *ACE* обнаружил статистически значимые различия: аллель D ассоциирован со степенью тяжести и исходом COVID-19. Генотип *I/D* ассоциирован с более легким течением болезни, в то время как генотип *D/D* увеличивает вероятность летального исхода.

Ключевые слова: возраст, генотип, коронавирусная инфекция, *ACE*, *D*-аллель, *PAI-1*.

Для цитирования: Богданов Д.С., Черкашин Д.В., Улятовский В.А. и др. Влияние фактора возраста и полиморфизма генов *ACE* и *PAI-1* на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). Трансляционная медицина. 2023;10(6):549-556. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-549-556. EDN: LQCSTQ

INFLUENCE OF THE AGE FACTOR AND *ACE* AND *PAI-1* GENE POLYMORPHISM ON THE SEVERITY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (SARS-COV-2)

Dmitry S. Bogdanov, Dmitry V. Cherkashin, Viktor A. Ulyatovskiy, Konstantin S. Shulenin, Semen V. Efimov, Liliya A. Myakoshina, Sergey A. Butsenko

Federal state budgetary military educational institution of higher education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitry S. Bogdanov,
Military Medical Academy named after
S. M. Kirov,
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: dimbog91@mail.ru

Received 10 May 2023; accepted
04 September 2023.

Abstract

The paper investigates the role of the association of polymorphic variants of the tissue plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and angiotensin-converting enzyme (ACE) genes in 244 patients with coronavirus infection with varying degrees of disease severity (mild, moderate, and the group of deaths). The influence of the age factor in conjunction with various genotypes on the course of coronavirus infection is also being studied.

An analysis of the frequencies of alleles and genotypes of ACE found statistically significant differences: the D allele is associated with the severity and outcome of COVID-19. The I/D genotype is associated with a milder course of the disease, while the D/D genotype increases the likelihood of death.

Key words: *ACE*, age, coronavirus infection, *D*-allele, genotype, *PAI-1*.

For citation: Bogdanov DS, Cherkashin DV, Ulyatovskiy VA, et al. Influence of the age factor and ACE and PAI-1 gene polymorphism on the severity of the new coronavirus infection (SARS-CoV-2). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(6):549-556 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-549-556. EDN: LQCCTQ

Список сокращений: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НКИ — новая коронавирусная инфекция, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, *ACE* — angiotensin-converting enzyme, *PAI-1* — plasminogen activator inhibitor-1/ингибитор тканевого активатора плазминогена.

Введение

Прогрессирование и введение принципов персонализированной медицины обеспечило широкое применение молекулярно-генетических исследований в клинической практике. С учетом эпидемиологиче-

ской обстановки и механизма проникновения в клетку SARS-CoV-2 изучение генетических особенностей у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) стало особенно актуальным. Как установлено, взаимосвязь тяжести течения COVID-19 с определенными аллельными вариантами генов, ответственных за проникновение вируса в клетку и развитие осложнений, может использоваться для выявления лиц с предрасположенностью к тяжелому течению инфекции и даже смертельному исходу [1].

Кроме того, тяжелое течение COVID-19 характеризуется тромботическими осложнениями, что, скорее всего, может быть связано с полиморфизмом генов, регулирующих экспрессию факторов свертывающей системы крови.

В связи с вышеизложенным изучение полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (*PAI-1*) представляет особый интерес.

Проникновение в клетку вируса происходит путем взаимодействия S белка с ангиотензинконвертирующим ферментом 2, который является основным рецептором на мембране клетки. Большая часть защитных антител, в том числе и тех, которые индуцированы вакцинацией, специфичны к S белку, что мешает его взаимодействию с ACE2 рецептором. Как ген *ACE2*, так и ген *ACE*, который является его прямым антагонистом, относятся к генам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), контролирующим этот процесс.

Ген *ACE* картирован на хромосоме 17 (17q23) и отвечает за синтез ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), участвующего в регуляции артериального давления и электролитного баланса. АПФ находится в легочных и почечных клетках эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, являясь мощным вазопресором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилататора [2].

Генетическая изменчивость *ACE* достаточно хорошо изучена, и большинство данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu *I/D*), представляющему собой вставку (инсерция, *I*) или потерю (делеция, *D*) Alu-повтора, который влияет на уровень АПФ в сыворотке крови и тканях. Носители аллеля *I/I* генотипа имеют меньшее содержание АПФ, чем носители *D/D* генотипа [3], что ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Гомозиготность по *D*-аллелю коррелировала с развитием тромбоэмболии у субъектов без предрасположенности к другим заболеваниям или изменениям, связанным с нарушениями в свертывающей системе крови [6], поэтому, скорее всего, генотип *D/D* ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, а также его осложнениями.

Процесс фибринолиза в организме связан с активацией плазминогена и деградацией фибрина [7]. Одним из компонентов этого процесса является ингибитор активатора плазминогена *PAI-1* (plasminogen activator inhibitor-1) — многофункциональный белок, фермент острой фазы, член суперсемейства протеазных ингибиторов SERPIN (serine protease inhibitors) [8]. *PAI-1* ингибирует активность тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, которые превращают плазминоген через протеолитическое ферментирование в активный фермент плазмин. Плазмин, в свою

очередь, участвует в фибринолизе, разрушая фибриновую сеть тромба, и, блокируя фибринолиз, способствует процессу тромбообразования.

Установлена связь между *PAI-1* и различными патологическими состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, метаболические нарушения, фиброз тканей, воспаление и нейродегенеративные заболевания [9].

Экспрессия *PAI-1* зависит от полиморфизма rs1799889. Имеются данные, что полиморфизм *4G/5G* увеличивает риск тромботических осложнений у пациентов с ИБС [10].

Коронавирусная инфекция тяжело протекает у пожилых людей в возрасте 65 лет и старше. Однако известно [11], что высокий риск осложнений и летальных исходов имеют лица работоспособного возраста от 49 лет и старше, при этом риск смертности у них возрастает. Как правило, данная группа больных имеет различные хронические заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет, бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), которые могут осложнять течение инфекции SARS-CoV-2.

С учетом вышеизложенного, исследование полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента и ингибитора активации плазминогена 1 типа, возможно, можно использовать в качестве биомаркеров для прогноза тяжести течения, особенно у лиц старшего возраста с высоким риском осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Целью данного исследования было оценить влияние возраста и степень генетической предрасположенности к неблагоприятному течению COVID-19 в связи с наличием у пациентов различных полиморфных вариантов генов *ACE* и *PAI-1*.

Материалы и методы

В исследование вошло 244 пациента с новой коронавирусной инфекцией. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании клинических данных, данных компьютерной томографии согласно временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 14 от 27.12.2021, и результатов соскобов со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР-теста. Для детекции вируса использовали набор (SARS Коронавирус нуклеиновая кислота ИВД, набор, анализ нуклеиновых кислот, Россия).

Обследуемые разделены на 3 группы: 1-я группа включала 78 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме (в возрасте

от 20 до 76 лет, медиана возраста — 22 года); во 2-й группе обследовано 93 человека, перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме заболевания (в возрасте от 22 до 75 лет, медиана возраста — 46 лет); в 3-ю группу включили 73 пациента, умерших в стационаре от осложнений COVID-19 (в возрасте от 27 до 75 лет, медиана возраста — 59 лет). По гендерному признаку имелись значимые различия между группами. В 1-й группе было 2 женщины (3 %), во 2-й — 13 (14 %), а в 3-й — 25 (34 %). По медианному возрасту женщины были старше: в 1-й группе медиана возраста мужчин — 22 года, а женщин — 48 лет, во 2-й — 44,5 и 50 лет, а в 3-й — 58 и 66 лет соответственно.

Во всех группах произведен забор биологического материала (кровь) для выполнения молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента и ингибитора активации плазминогена 1 типа.

Образцы венозной крови собирали в пробирки типа BD Vacutainer. Геномную ДНК выделяли с помощью коммерческого набора НПФ «Литех» (Москва, Россия) по протоколу производителя. Полиморфизм генов *ACE* и *PAI-1* определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров, разработанных НПФ «Литех» на амплификаторе ДТ-Прайм ООО «ДНК-технология» (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью статистиче-

ского пакета программ STATISTICA 7 (StatSoft, USA, Tulsa, OK).

Ассоциации между количественными и дискретными показателями оценивались с помощью критерия Краскела-Уоллиса с применением метода множественных сравнений. Ассоциации между дискретными показателями оценивались с помощью критерия хи-квадрат.

При обнаружении статистически значимой ассоциации и наличии трех и более уровней показателя (подгрупп) бывает важно определить, в чем именно проявляется ассоциация. Для количественных показателей применяется метод множественных сравнений, но для дискретных — общепринятого метода нет. Поэтому был использован метод выделения наиболее сильных различий, дающих вклад в суммарную величину хи-квадрат [12].

Величина хи-квадрат складывается из квадратов относительных отклонений наблюдаемых частот в таблице сопряженности от ожидаемых (если бы ассоциация между двумя дискретными показателями отсутствовала). С учетом поправки Йейтса такие слагаемые имеют вид: $chi = (o - e - 0,5)^2 / e$, где o — наблюдаемое число случаев в ячейке, а e — ожидаемое (при отсутствии ассоциации).

После построения таблицы сопряженности для пары показателей, продемонстрировавших статистически значимую ассоциацию, для каждой ячейки вычисляются значения chi и отбираются индивидуально статистически значимые для интерпретации.



Рис. 1. Распределение полиморфных вариантов гена *ACE* у пациентов с COVID-19

Figure 1. Distribution of polymorphic variants of the ACE gene in patients with COVID-19

Таблица 1. Сопряженность генотипов гена *ACE* и групп пациентовTable 1. Association between *ACE* gene genotypes and patient groups

Группа	Генотип гена <i>ACE</i>			Всего
	<i>I/I</i>	<i>I/D</i>	<i>D/D</i>	
легкие	22; 29,0 %; 28,2 %	46; 50,6 %; 59,0 %	10; 13,0 %; 12,8 %	78; 32,0 %
среднетяжелые	36; 47,4 %; 38,7 %	31; 34,1%; 33,3 %	26; 33,8 %; 28,0 %	93; 38,1 %
умершие	18; 23,7 %; 24,7 %	14; 15,4 %; 19,2 %	41; 53,3 %; 56,2 %	73; 29,9 %
Всего	76; 31,1 %	91; 37,3 %	77; 31,6 %	244

Таблица 2. Возрастные характеристики подгрупп пациентов относительно каждого из генотипов *ACE*Table 2. Age characteristics of patient subgroups with respect to each of the *ACE* gene genotypes

Группа	Генотип <i>ACE</i>			Всего	p
	<i>I/I</i>	<i>I/D</i>	<i>D/D</i>		
легкие	22,5; (20; 26)	22; (20; 26)	22,5; (22; 23)	22; (20; 26)	0,95
среднетяжелые	44,5; (33,5; 53)	47; (40; 55)	44,5; (36; 51)	46; (36; 52)	0,45
умершие	64,5; (50; 69)	57,5; (52; 69)	60; (46; 68)	59; (48; 69)	0,73

Результаты и их обсуждение

После получения результатов генетического исследования у пациентов с COVID-19 выделены 3 возможных генотипа ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (инсерция-делеция): *I/I*, *I/D* и *D/D*. На рисунке 1 представлено распределение генотипов по группам.

Ассоциация между генотипами гена *ACE* и вариантами течения заболевания оказывается сильно статистически значимой. В таблице 1 приведены численности разных вариантов сочетания генотипа гена *ACE* в трех группах, доли их в % в каждой группе и доли в соответствующем варианте генотипа. Жирным шрифтом выделены данные для вариантов, определяющих ассоциацию.

1. В 1-й группе для варианта *I/D* величина $\chi^2 = 9,3$. Если бы ассоциация между этими показателями отсутствовала, наиболее вероятно в таком сочетании нашлось бы 29 пациентов; а их оказалось 46. То есть это сочетание встречается заметно чаще, чем можно было бы ожидать.

2. В 3-й группе для варианта *I/D* величина $\chi^2 = 6,0$. Здесь должны были бы умереть 27 пациентов, а умерло 14. Это сочетание более благоприятное.

3. В 1-й группе для варианта *D/D* величина $\chi^2 = 8,1$. Если бы ассоциация между этими показателями отсутствовала, наиболее вероятно в таком сочетании нашлось бы 25 пациентов; а их оказалось 10. То есть это сочетание встречается заметно реже, чем можно было бы ожидать.

4. В 3-й группе для варианта *D/D* величина $\chi^2 = 13,2$. Здесь должны были бы умереть 23 пациента, а умер 41 больной. Это сочетание наиболее неблагоприятное.

Остальные комбинации оказались менее значимыми.

Таким образом, можно отметить заметное влияние аллеля *D* на течение и исход COVID-19. Генотип *I/D* способствует более легкому течению болезни, в то время как генотип *D/D* увеличивает вероятность летального исхода. Отношение шансов для летального исхода равно 6,08 при 95 % доверительном интервале (2,97; 12,43).

В таблице 2 представлены возрастные характеристики подгрупп (медианы и квартили) и р-значения для их различий в подгруппах.

Различие в возрасте пациентов в группах относительно каждого из генотипов *ACE* оказалось

статистически не значимым, в то время как различие между группами для каждого генотипа оказалось значимое ($p < 0,0001$).

Из литературы известно, что у людей с генотипом *D/D* уровень ангиотензинпревращающего фермента повышен в 2 раза по сравнению с паци-

Таблица 3. Сопряженность генотипов гена *PAI-1* и групп пациентов

Table 3. Association between *PAI-1* gene genotypes and patient groups

	<i>PAI-1</i>			
Группа	5G/5G	5G/4G	4G/4G	Всего
легкие	15; 26,3 %; 19,2 %	37; 31,9 %; 47,4 %	26; 36,6 %; 33,3 %	78; 32,0 %
среднетяжелые	23; 40,4 %; 24,7 %	46; 39,7 %; 49,5 %	24; 33,8 %; 25,8 %	93; 38,1 %
умершие	19; 33,3 %; 26,0 %	33; 28,5 %; 45,2 %	21; 39,6 %; 28,8 %	73; 29,9 %
Всего	57; 23,4 %	116; 47,5 %	71; 29,1 %	244

Таблица 4. Возрастные характеристики подгрупп пациентов относительно каждого из генотипов *PAI-1*

Table 4. Age characteristics of patient subgroups with respect to each of the *PAI-1* gene genotypes

	Генотип			
Группа	5G/5G	5G/4G	4G/4G	p
легкие	21; (20; 23)	22; (21; 24)	23; (20; 26)	0,50
среднетяжелые	43; (32; 55)	47; (35; 53)	46,5; (40; 51,5)	0,85
умершие	58; (42; 66)	58; (50; 69)	63; (50; 69)	0,45

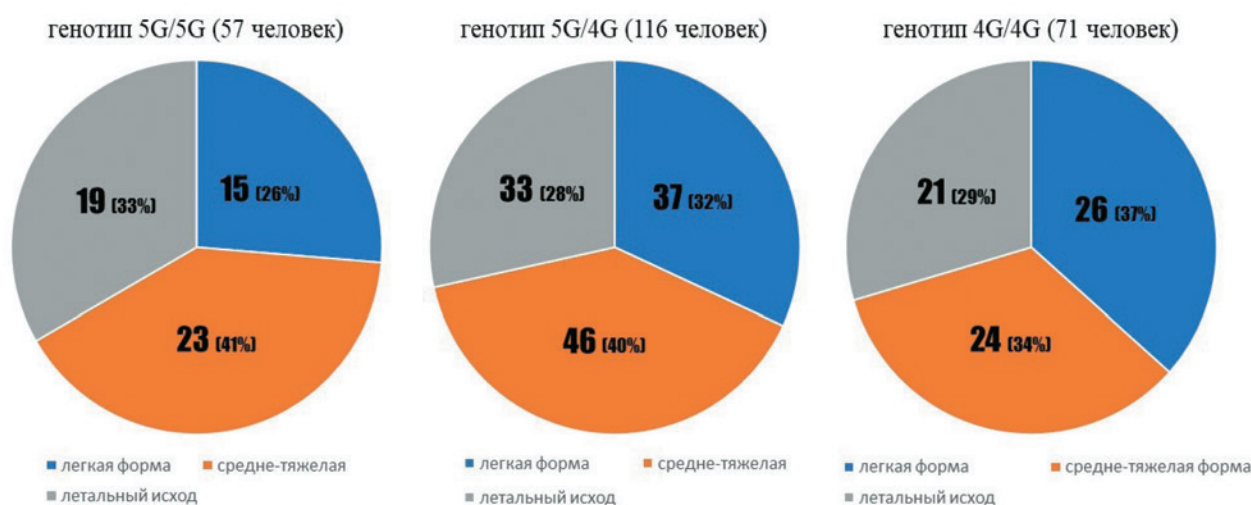


Рис. 2. Распределение полиморфных вариантов гена *PAI-1* у пациентов с COVID-19

Figure 2. Distribution of polymorphic variants of the *PAI-1* gene in patients with COVID-19

ентами, имеющими генотип *I/I* [3], что согласуется с данными, представленными в таблицах. Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют, что пациенты с генотипом *D/D* имеют больший риск осложнений при коронавирусной инфекции по сравнению с носителями других полиморфных вариантов этого гена.

Исследование полиморфизма *PAI-1* выявило следующие результаты.

Ассоциация между генотипами гена *PAI-1* и вариантами течения заболевания оказывается статистически не значимой ($p = 0,76$). В таблице 3 приведены численности разных вариантов сочетания полиморфных вариантов гена *PAI-1* в трех группах, доли их в процентах в каждой группе и доли в соответствующем варианте генотипа.

В таблице 4 представлены возрастные характеристики подгрупп (медианы и квартили) и p -значения для их различий в подгруппах.

Различие в возрасте пациентов в группах относительно каждого из генотипов *PAI-1* оказалось статистически не значимым.

Выводы

1. *D*-аллель и генотип *D/D* являются важными факторами, влияющими на тяжесть течения заболевания и возможный летальный исход от осложнений SARS-CoV-2.

2. В исследовании фактор возраста относительно каждого генотипа полиморфных вариантов генов *ACE* и *PAI-1* оказался статистически не значимым.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Ponomareva YV. Genetic predictors of the severity of the course and the effectiveness of pharmacotherapy of COVID-19. Pharmacy and pharmacology. 2021; 9(3):174–184. In Russian [Шиши-морев И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генети-ческие предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19. Фармация и фармаколо-гия. 2021;9(3):174–184]. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184.
- Sayed-Tabatabaei FA, et al. ACE polymorphisms. Circulation research. 2006;98(9): 1123–1133. DOI: 10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7.
- Timokhina EV, et. al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene ACE significantly increases the risk of developing preeclampsia. Biochemistry.

2019;84(2):281–287. In Russian [Тимохина Е.В. и др. По-лиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермен-та ACE существенно увеличивает риск развития през-клампсии. Биохимия. 2019;84(2):281–287]. DOI 10.1134/S0320972519020118. – EDN YVEYAH.

4. Sun F, He N, Zhang K, et al. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. Clin Exp Hypertens 2018;40(1):32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

5. Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene-344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. Journal of genetics. 2019;(98):1–5. DOI: 10.1007/s12041-018-1053-2.

6. Yamamoto N, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 symptoms. Genes. 2021;12(10):1572. DOI: 10.3390/genes12101572.

7. Urano T, et al. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis. Current drug targets. 2019;20(16):1695–1701. DOI: 10.2174/1389450120666190715102510.

8. Shcherbak SG, et. al. Genetic polymorphism of the hemostasis system (literature review). Bulletin of the North-Western State Medical University I. I. Mechnikov. 2015;7(4):66–75. In Russian [Щербак С.Г. и др. Генети-ческий полиморфизм системы гемостаза (обзор лите-ратуры). Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015; 7(4):66–75].

9. Sillen M, Declerck PJ. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho) physiological role: to target or not to target? International journal of molecular sciences. 2021;22(5):2721. DOI: 10.3390/ijms22052721.

10. Parpugga TK, et al. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction. Disease markers. 2015; 2015: Article ID 26010. DOI: 10.1155/2015/260101.

11. Butsenko SA, Sergoventsev AA, Kuznetsova RYu, et al. Factors contributing to infection with a new coronavirus infection, increasing the risk of complications and death from it in the armed forces of the Russian Federation. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2023;25(1):121–132. In Russian [Буценко С.А., Серговецев А.А., Кузнецова Р.Ю. и др. Факторы, способствующие заражению новой коронавирусной инфекцией, повышению риска осложнений и смерти от нее в Вооруженных силах Российской Федерации. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2023;25(1):121–132]. DOI: 10.17816/brmma112377.

12. Greenwood PE, Nikulin MS. A guide to chi-squared testing. New York: Wiley, 1996. 280 p.

Информация об авторах:

Богданов Дмитрий Сергеевич, адъюнкт кафедры военно-морской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Улятовский Виктор Александрович, к.м.н., преподаватель кафедры военно-морской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Шуленин Константин Сергеевич, д.м.н., профессор, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Ефимов Семен Валерьевич, к.м.н., преподаватель кафедры военно-морской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Мякошина Лилия Анатольевна, старший лаборант НИЦ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Буценко Сергей Алексеевич, начальник клинического отдела, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Authors information:

Dmitry S. Bogdanov, adjunct of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Dmitry V. Cherkashin, professor, doctor of medical sciences, Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Viktor A. Ulyatovsky, candidate of medical sciences, lecturer at the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Konstantin S. Shulenin, professor, doctor of medical sciences, deputy Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Semen V. Efimov, candidate of medical sciences, lecturer at the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Liliya A. Myakoshina, senior laboratory assistant of the Research Center, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Sergey A. Butsenko, Head of the Clinical Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.