

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.27>

Генетические особенности, связанные с обменом интерлейкинов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

Г.И. Юпатов¹, В.А. Прищепенко¹, З.Г. Юпатова², О.А. Прищепенко¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²6-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 27-34.

Genetic peculiarities associated with interleukins exchange in patients with hepatocellular carcinoma resulting from viral hepatitis C

H.I. Yupatau¹, V.A. Pryshchepenka¹, Z.G. Yupatava², O.A. Pryshchepenka¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²The 6th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):27-34.

Резюме.

Механизмы образования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) остаются не до конца изученными. Имеются определенные генетические особенности, связанные с развитием ГЦК. Целью исследования являлось установить генетические особенности, связанные с интерлейкиновой стимуляцией и ассоциированные с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС).

Материал и методы. Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени определялись путем сравнительного анализа экспрессии генов в тканях печени на основании результатов секвенирования, размещенных в открытых базах данных у 72 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, вследствие гепатита С и 24 пациентов без поражения печени.

Результаты. У пациентов с ГЦК-ВГС наблюдается повышенная экспрессия 4330 (7,93%) генов и сниженная экспрессия 693 (1,27%) генов по сравнению со здоровыми лицами. Среди сигнальных путей, связанных с активностью интерлейкинов так же, как и у пациентов с ГЦК-ВГС наибольшее число генов вовлечено в сигнальный путь интерлейкина-11, IL-1, IL-4 и IL-13, IL-10.

Заключение. Установлена повышенная выработка провоспалительных цитокинов IL-1, 4, 6, 8, 13, обеспечивающих преимущественно гиперэкспрессию генов, связанных с JAK/STAT сигнальным путем. В то же время наблюдается выработка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, 11, обеспечивающих рост и пролиферацию клеток, ангиогенез, регуляцию процессов апоптоза.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирусный гепатит С, рак печени, интерлейкин, сигнальный путь, секвенирование.

Abstract.

The mechanisms of hepatocellular carcinoma (HCC) formation still remain poorly understood. There are certain genetic features associated with the development of HCC.

Objectives. To establish genetic peculiarities connected with interleukin stimulation and associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis C (HCV).

Material and methods. Genetic features of patients with liver diseases were determined by comparative analysis of gene expression in liver tissues based on the sequencing results available in open databases in 72 patients with hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and 24 patients without any liver damage.

Results. In patients with HCC-HCV, there is an increased expression of 4330 (7.93%) genes and a reduced expression of 693 (1.27%) genes compared with healthy individuals. Among the signaling pathways associated with the activity of interleukins (IL), as well as in patients with HCC-HCV, the largest number of genes is involved in the signaling pathway of interleukin-11, IL-1, IL-4 and IL-13, IL-10.

Conclusions. An increased production of pro-inflammatory cytokines IL-1, 4, 6, 8, 13, that predominantly provide for overexpression of genes associated with the JAK/STAT signaling pathway has been established. At the same time, the production of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, 11, ensuring cell growth and proliferation, angiogenesis, and regulation of apoptosis processes is observed.

Keywords: hepatocellular carcinoma, viral hepatitis C, liver cancer, interleukin, signaling pathway, sequencing.

Введение

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС), остается актуальной проблемой в настоящее время. При этом механизмы образования опухоли остаются не до конца изученными. Имеются определенные генетические особенности, связанные с развитием ГЦК.

Pengfei Guo и соавторы провели мета-анализ, который показал, что полиморфизм гена TGF- β 1-509C/T связан с развитием цирроза печени у пациентов с гепатит В/С вирусной инфекцией [1]. Так же Peng-Fei Guo и др. изучали связь полиморфизма генов IL10 и показали, что GCC гаплотип гена связан с тяжестью цирроза печени, -819T аллель увеличивает риск развития цирроза печени [2]. Simonas Juzenas и соавторы показали, что аллель C282Y гена HFE ассоциирован с развитием цирроза печени в литовской популяции [3]. Zhenglu Wang и другие показали взаимосвязь генов SRL, TTC26, CPSF2, TAF3, C16orf46 and CSN1S1 с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [4]. Ourania M. и соавторы изучали генетические маркеры гепатоцеллюлярной карциномы и установили взаимосвязь с геном polo-like kinase 1. Как считают авторы, PLK-1 может быть целевой точкой для таргетной терапии заболевания [5].

Кроме того, имеются изменения цитокинового статуса у пациентов с ГЦК-ВГС. Иммунные механизмы при заболеваниях печени приводят к повреждению клеток печени и нарушению пролиферации тканей и развитию опухолевого процесса.

Цель исследования – установить генетические особенности, связанные с интерлейкиновой стимуляцией и ассоциированные с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С.

Материал и методы

Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени определялись путем сравнительного анализа экспрессии генов в тканях печени на основании результатов секвенирования, размещенных в открытых базах данных. Для установления генетических особенностей были сформированы выборки пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С (ГЦК-ВГС) – 72 человека и пациентов без поражения печени – 24 человека. Для этого использовались следующие базы данных E-GEOD-17548, 19665, 14323, 17967, 58979, 59492.

Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0 (Thermo Fisher Scientific inc.).

Результаты и обсуждение

Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени

У пациентов с ГЦК-ВГС наблюдается повышенная экспрессия 4330 (7,93%) генов и сниженная экспрессия 693 (1,27%) генов по сравнению со здоровыми лицами. Среди сигнальных путей, связанных с активностью интерлейкинов так же, как и у пациентов с ГЦК-ВГС, наибольшее число генов вовлечено в сигнальный путь Интерлейкина-11. Под влиянием интерлейкина-11 наблюдается гиперэкспрессия 9 генов (значимость – 1,24), в том числе STAT1, тирозинкиназ семейства Src, JAK и гипоэкспрессия генов STAT3 и MAP2K1. Наиболее значимыми являются сигнальные пути IL-1 (значимость – 10,29), IL-4 и IL-13 (значимость 15,27), IL-10 (значимость – 5,36).

Эффекты сигнального пути Интерлейкина-11 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

IL-11 представляет собой многофункциональный цитокин, принадлежащий к семейству gp130. Этот цитокин играет важную роль в синтезе, созревании и дифференцировке гемопоэтических клеток. Он также играет важную роль в ингибировании дифференцировки адипоцитов, регуляции инвазии трофобластов и плацентации у человека [6].

Рецептором для IL-11 является IL11RA, который использует общую субъединицу рецептора gp130 для передачи сигнала. Связывание IL-11 с IL-11RA приводит к гетеродимеризации, фосфорилированию тирозина и активации gp130. Стимуляция интерлейкином-11, приводит к активации JAK-STAT, Ras-MAPK, PI3K-AKT и NF-каппа В/p65 (рис. 1) [6].

Рецепторный комплекс IL11RA-gp130 активирует тирозинкиназы семейства Jak - JAK1 и JAK2. Это приводит к тому, что фосфорилированный JAK2 активирует STAT3 и STAT1. Транслокация STAT3 в ядро индуцирует транскрипцию генов, связанных с адгезией клеток эндометрия. Активация STAT3 ингибируется сверхэкспрессией супрессора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3) [6]. STAT3 является важным фактором иммунитета и активатором транскрипции. Этот сигнальный протеин участвует в передаче сигналов при действии широкого спектра цитокинов и факторов роста [7, 8].

В нашем исследовании установлено ингибирование активности генов STAT3 и гиперэкспрессия генов STAT1. Таким образом подавляется активность широкого спектра цитокинов. Это может являться одним из возможных механизмов канцерогенеза.

Различными авторами также было показано, что полиморфизм генов STAT3 ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [8, 9]

Другими эффектами IL-11 является активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3K-AKT и NF-каппа В. Было показано, что пути PI3K-AKT и NF-каппа В/p65, стимулированные IL-11, усиливают миграцию и пролиферацию клеток хондросаркомы. Ингибирование NF-каппа В интерлейкином-11 приводит к поляризации CD4+ Т-клеток Т хелперами 2 типа. Передача сигналов IL-11 также приводит к активации тирозинкиназ семейства Src: SRC, FYN и YES1 [6].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С выявлена повышенная

экспрессия генов PDPK1 и RPS6KB1, связанная с активацией YES1 тирозинкиназы.

YES1 – это нерецепторная протеинтирозинкиназа, которая участвует в регуляции роста и выживания клеток, апоптоза, межклеточной адгезии, ремоделирования цитоскелета и дифференцировки. Участвует в фосфорилировании специфических соединительных компонентов, таких как CTNND1, путем стимуляции тирозинкиназ FYN и FER в межклеточных контактах. При стимуляции Т-клеток с помощью CXCL12 фосфорилирует белок-медиатор ответа на коллапсин 2/DPYSL2 и индуцирует миграцию Т-клеток. Участвует в сигнальном пути CD95L/FASLG и опосредует АКТ-опосредованную миграцию клеток. Играет роль в развитии клеточного цикла путем фосфорилирования циклинзависимой киназы 4/CDK4, таким образом регулируя фазу G1. Также участвует в прогрессии G2/M и цитокинезе [10].

Участвуя в цитокинезе, образовании цитоскелета и межклеточных контактов, гиперэкспрессия генов, связанных с YES1 может влиять на пролиферацию опухолевых клеток у пациентов с ГЦК-ВГС.

Эффекты сигнального пути Интерлейкина-1 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

Семейство цитокинов IL-1, контролирующего провоспалительные реакции в ответ на повреждение тканей, включает 11 членов. Образование цитокинов кодируется генами IL-1 α , IL-1 β . Интерлейкин-1 (ИЛ-1), который включает ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , играет решающую роль во многих аутовоспалительных заболеваниях. Основными продуцентами IL-1 α и IL-1 β являются макрофаги и моноцитами. Кроме того, за образование цитокина отвечают эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Индукция сигнала осуществляется путем связывания IL-1 (IL-1 α и IL-1 β) с рецептором IL-1 типа I (IL-1RI), что приводит к образованию гетеродимера с вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP). Связывание IL-1 с этим рецепторным комплексом приводит к активации фактора транскрипции NF- β B посредством различных сигнальных механизмов (рис. 2) [11].

Активация NF-каппаВ приводит, в том числе и к активации митоген-активируемых протеинкиназ, включая JNK и различные MAPK. Указанные механизмы индуцируют экспрессию генов-мишеней IL-1, таких как CCL2, IL-8 и IL-6 [11].

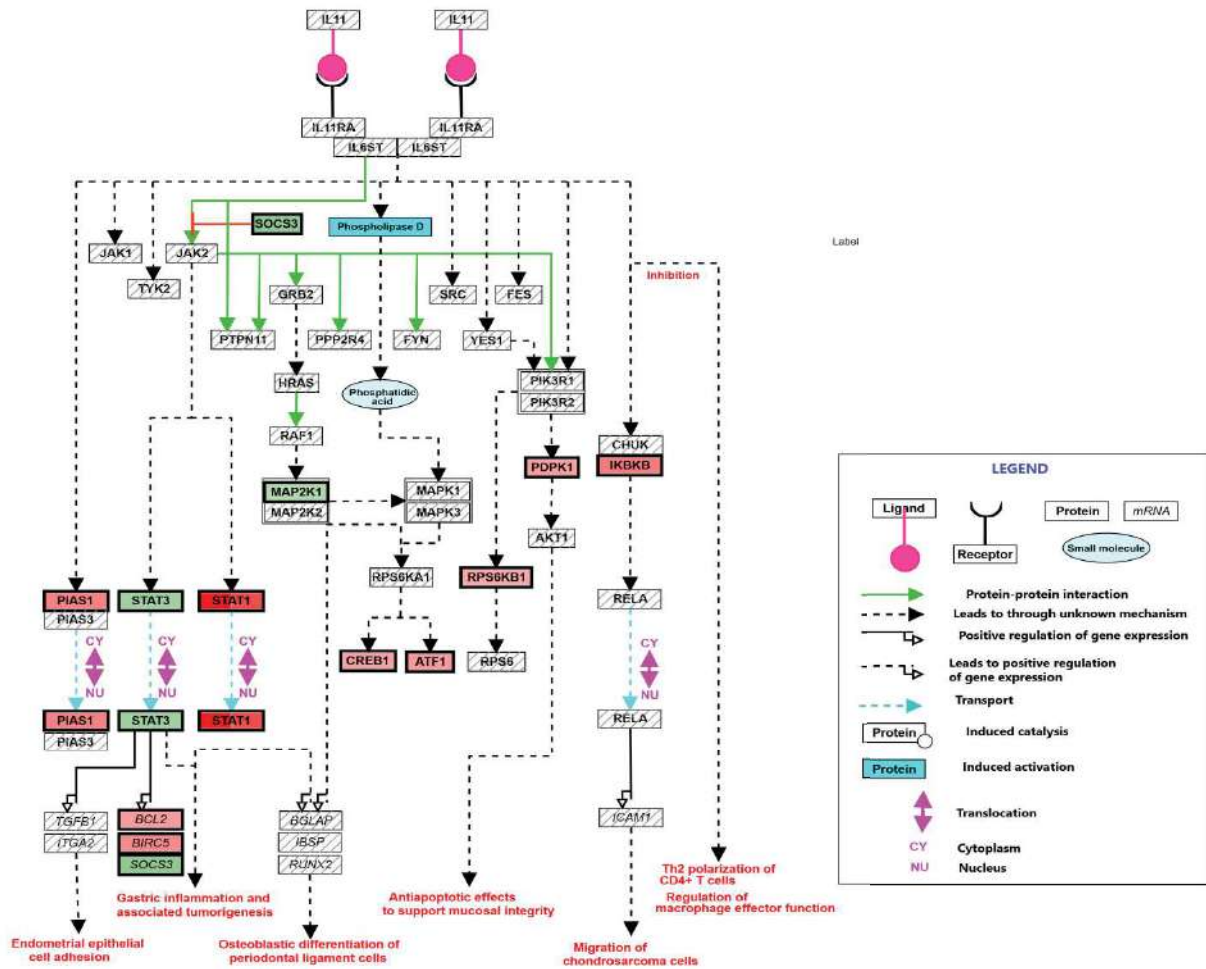


Рисунок 1 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-11 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analys console 4.0

У пациентов, включенных в исследование наблюдается гиперэкспрессия генов ответственных за выработку MAP3K1, MAP3K2, MAP3K7, MAPK9 (рис. 2). Продукты этих генов обеспечивают транскрипцию поздних генов, пролиферацию, подвижность и выживание клеток. Кроме того, стимулируется ангиогенез в тканях. В то же время, по механизмам обратной связи, наблюдается ингибирование экспрессии генов IL1RAP.

Эффекты сигнального пути Интерлейкина-4-интерлейкина-13 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

IL-4 и IL-13 продуцируются клетками CD4+ и имеют сходные функции. Оба этих цитокина играют решающую роль в развитии аллергических реакций. Первоочередной функцией IL-4 является стимулирование дифференцировки и

пролиферации Т-хелперов 2 типа (ТН2). Кроме того, IL-4 участвует в пролиферации клеток различных тканей. Существует два типа рецепторов IL-4, включающих в свой состав общую субъединицу IL4Rα (CD124). Взаимодействие IL-4 с рецептором типа I активируют JAK1 и 3, и дальнейшей активации STAT6 (рис. 3). Отдаленными эффектами этого сигнального пути являются гиперреактивность дыхательных путей, метаплазия клеток слизистой и синтез IgE [12].

Другим эффектом активации рецепторов I типа является активация белков IRS, которые затем потенциально активируют каскад PI3K/AKT путем связывания с субъединицей p85 PI3K или каскадом Ras/Raf/MEK/ERK. Этот путь обеспечивает сигнал роста и выживания во многих типах клеток [12].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой наблюдается повышенная экспрессия генов IRS1 и IRS2, а также генов PI3K/AKT каскада (рис. 3).

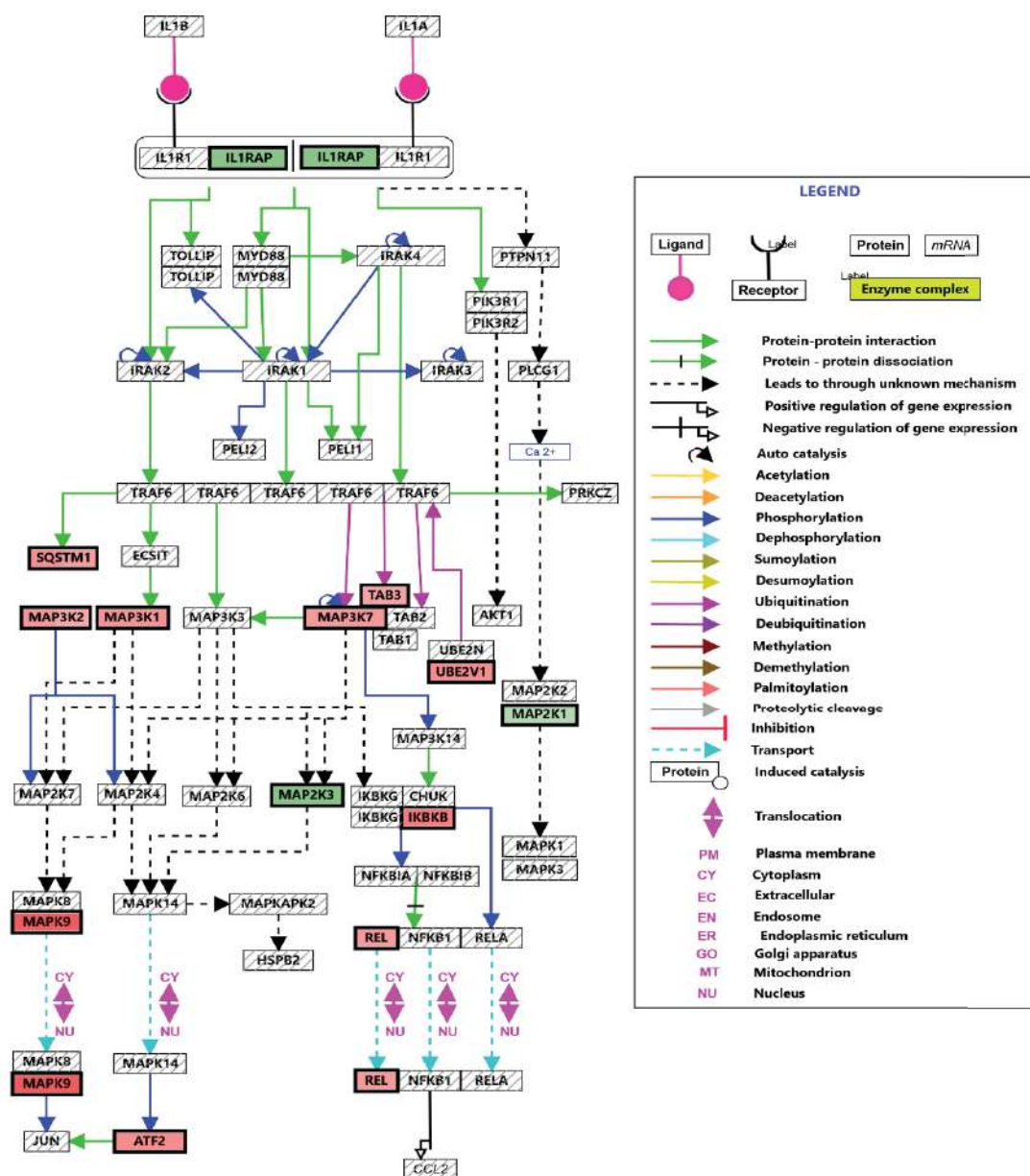


Рисунок 2 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-1 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analisys console 4.0

С одной стороны, это стимулирует пролиферацию иммунных клеток, но в то же время может обеспечивать выживание клеток опухоли.

Эффекты сигнального пути Интерлейкина-10 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

Действие IL-10 активирует путь JAK/STAT и путь MAPK с участием киназ p38 (рис. 4). Это приводит к индукции фермента гемоксигеназы-1 (НМОХ1) в макрофагах и других клетках.

В иммунных реакциях основное действие IL-10 – противовоспалительное, является действием НМОХ, что обусловлено передачей сигналов монооксидом углерода, который ингибирует выработку провоспалительных цитокинов [13, 14].

Гиперэкспрессия STAT1 (рис. 4), наблюдаемая у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С и обусловленная сигналами IL-10, обеспечивает баланс про- и противовоспалительных цитокинов, и в то же время способствует пролиферации опухолевых клеток.

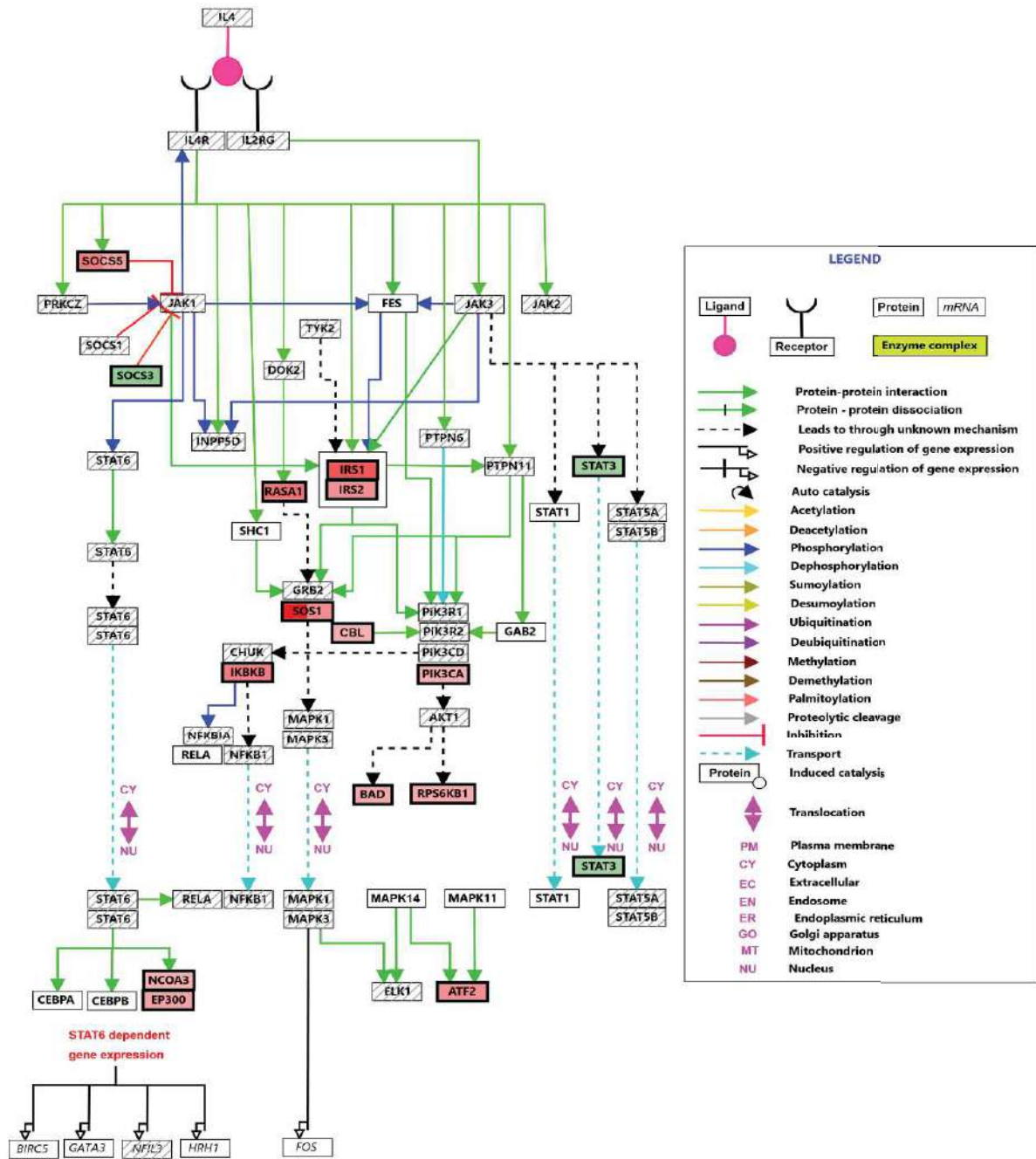


Рисунок 3 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-4-интерлейкина-13 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analisys console 4.0

Заклучение

В развитии гепатоцеллюлярной карциномы участвует множество иммунных факторов. В ответ на повреждение тканей печени наблюдается повышенная выработка провоспалительных ци-

токинов IL-1, 4, 6, 8, 13. Гиперэкспрессия генов эффекторных молекул обусловлена преимущественно JAK/STAT сигнальным путем. В то же время наблюдается выработка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, 11, обеспечивающих рост и пролиферацию клеток, ангиогенез, регуляцию процессов апоптоза. Нарушение баланса иммунных факторов способствует про-

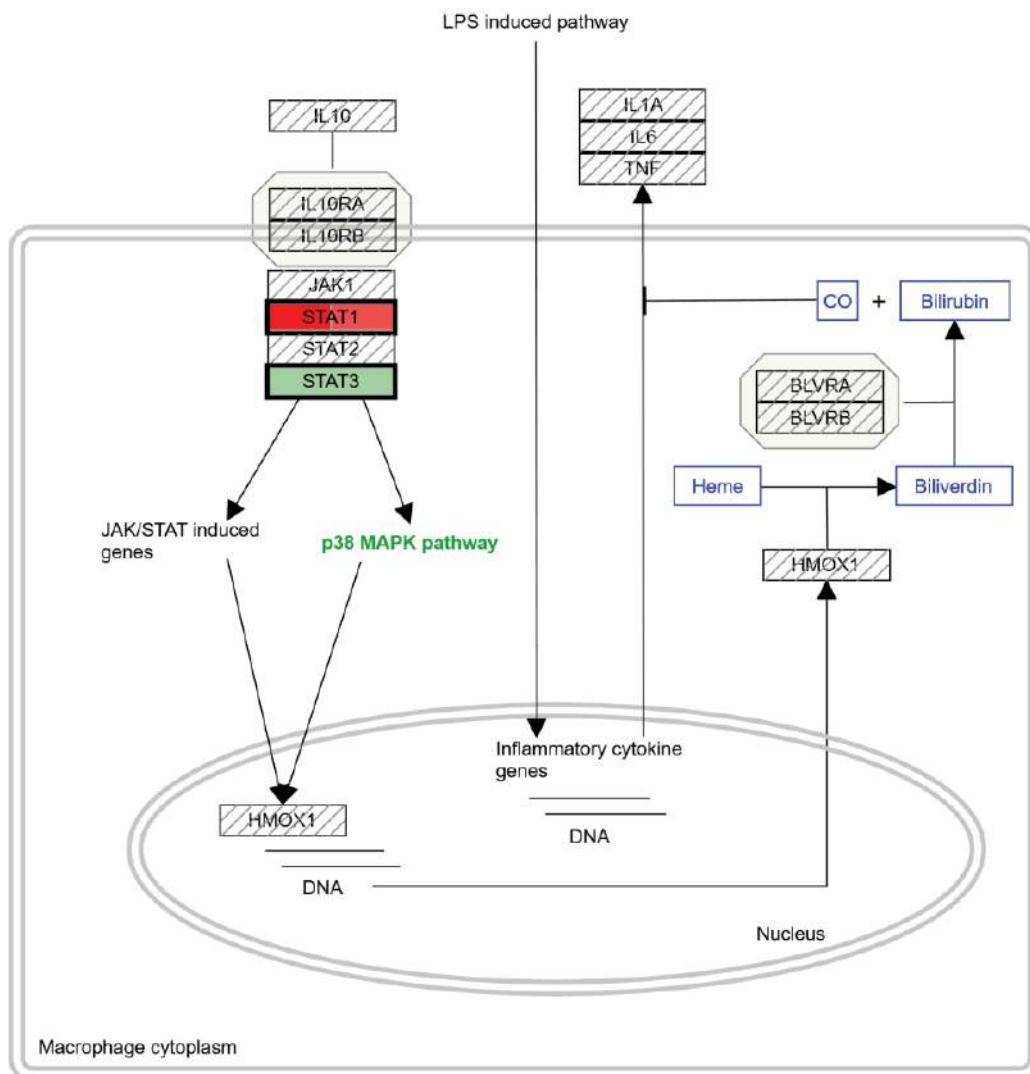


Рисунок 4 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-10 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0

грессированию опухолевого процесса.

Литература

1. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis / P. Guo [et al.] // *Infect. Gen. Evol.* 2018 Mar. Vol. 58. 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
2. Guo, P.-F. Influence of IL10 gene polymorphisms on the severity of liver fibrosis and susceptibility to liver cirrhosis in HBV/HCV-infected patients / P. F. Guo, J. Jin, X. Sun // *Infect. Genet. Evol.* 2015 Mar. Vol. 30. P. 89–95. doi: 10.1016/j.meegid.2014.12.011
3. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population / S. Juzenas [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. 2016. Vol. 52, N 5. P. 269–275. doi: 10.1016/j.medic.2016.09.004
4. A six-gene-based prognostic signature for hepatocellular carcinoma overall survival prediction / Z. Wang [et al.] // *Life Sc.* 2018 Jun. Vol. 203. P. 83–91. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.025
5. Andrisani, O. M. Gene signatures in hepatocellular carcinoma / O. M. Andrisani, L. Studach, P. Merle // *Semin. Cancer Biol.* 2011 Feb. Vol. 21, N 1. P. 4–9. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.09.002
6. NetPath, Interleukin-11 signaling pathway (Homo sapiens) / E. Weitz [et al.] // *WikiPathways* [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP2332>. Date of access: 06.06.22.
7. Wake, M. S. STAT3 the oncogene – still eluding therapy? / M. S. Wake, C. J. Watson // *FEBS J.* 2015 Jul. Vol. 282, N 14. P. 2600–2611. doi: 10.1111/febs.13285
8. Пивоварова, Д. Д. Генетические факторы риска развития гепатита В / Д. Д. Пивоварова, Е. В. Машкина // *Мед. генетика*. 2020. Т. 19, № 8. С. 85–86.
9. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / H. Shi [et al.] // *Biosci. Rep.* 2019 Jun. Vol. 39, N 6. BSR20190783. doi: 10.1042/BSR20190783
10. YES1 Gene – YES Proto-Oncogene 1, Src Family Tyrosine Kinase // *GeneCards®: The Human Gene Database* [Electronic resource].

resource]. Mode of access: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=YES1>. Date of access: 06.06.22.

11. The Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1) Initiated Signaling Reveals Mechanisms of Oncogenic Mutations and SNPs in Inflammation and Cancer / S. E. Acuner Ozbabacan [et al.] // PLoS Comput. Biol. 2014 Feb. Vol. 10, N 2. e1003470. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003470
12. NetPath: a public resource of curated signal transduction pathways / K. Kandasamy [et al.] // Genome Biol. 2010 Jan.

- Vol. 11, N 1. R3. doi: 10.1186/gb-2010-11-1-r3
13. Hutchins, A. P. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges / A. P. Hutchins, D. Diez, D. Miranda-Saavedra // Brief. Funct. Genomics. 2013 Nov. Vol.12, N 6. P. 489–498. doi: 10.1093/bfpg/elt028
14. A network map of Interleukin-10 signaling pathway / R. Verma [et al.] // J. Cell Commun. Signal. 2016 Mar. Vol. 10, N 1. P. 61–67. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x

Поступила 22.02.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

References

1. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2018 Mar;58:164-70. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
2. Guo P-F, Jin J, Sun X. Influence of IL10 gene polymorphisms on the severity of liver fibrosis and susceptibility to liver cirrhosis in HBV/HCV-infected patients. *Infect Genet Evol.* 2015 Mar;30:89-95. doi: 10.1016/j.meegid.2014.12.011
3. Juzėnas S, Kupčinskis J, Valantienė I, Šumskienė J, Petrenkienė V, Kondrackienė J, et al. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(5):269-275. doi: 10.1016/j.medici.2016.09.004
4. Wang Z, Teng D, Li Y, Hu Z, Liu L, Zheng H. A six-gene-based prognostic signature for hepatocellular carcinoma overall survival prediction. *Life Sci.* 2018 Jun;203:83-91. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.025
5. Andrisani OM, Studach L, Merle P. Gene signatures in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2011 Feb;21(1):4-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.09.002
6. Weitz E, Hanspers K, Digles D, Dupuis LJ. NetPath, Interleukin-11 signaling pathway (Homo sapiens). WikiPathways. Available from: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP2332>. [Accessed 06th June 2022].
7. Wake MS, Watson CJ. STAT3 the oncogene – still eluding therapy? *FEBS J.* 2015 Jul;282(14):2600-11. doi: 10.1111/febs.13285

8. Pivovarova DD, Mashkina EV. Genetic risk factors for hepatitis B. *Med Genetika.* 2020;19(8):85-6. (In Russ.)
9. Shi H, He H, Ojha SC, Sun C, Fu J, Yan M, et al. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019 Jun;39(6):BSR20190783. doi: 10.1042/BSR20190783
10. YES1 Gene – YES Proto-Oncogene 1, Src Family Tyrosine Kinase. GeneCards®: The Human Gene Database. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=YES1>. [Accessed 06th June 2022].
11. Acuner Ozbabacan SE, Gursoy A, Nussinov R, Keskin O. The Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1) Initiated Signaling Reveals Mechanisms of Oncogenic Mutations and SNPs in Inflammation and Cancer. *PLoS Comput Biol.* 2014 Feb;10(2):e1003470. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003470
12. Kandasamy K, Mohan SS, Raju R, Shivakumar K, Sameer GSK, Venugopal AK, et al. NetPath: a public resource of curated signal transduction pathways. *Genome Biol.* 2010 Jan;11(1):R3. doi: 10.1186/gb-2010-11-1-r3
13. Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. *Brief Funct Genomics.* 2013 Nov;12(6):489-98. doi: 10.1093/bfpg/elt028
14. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Ahmad Khan A, Advani J, Gowda H, et al. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2016 Mar;10(1):61-7. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x

Submitted 22.02.2022

Accepted 08.06.2022

Сведения об авторах:

Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В.А. Прищепенко – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>

E-mail: prslava92@gmail.com – Прищепенко Вячеслав Александрович

З.Г. Юпатова – врач-интерн, 6-я городская клиническая больница г. Минска

О.А. Прищепенко – аспирант кафедры педиатрии №2, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Information about authors:

H.I. Yupatau – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

V.A. Pryshchepenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>

E-mail: prslava92@gmail.com – Viachaslau A. Pryshchepenka

Z.G. Yupatava – intern doctor, the 6th City Clinical Hospital of Minsk

O.A. Pryshchepenka – postgraduate of the Pediatrics Chair No. 2, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University