

УДК:616.248-053.2:575

© М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ

г. Пермь, Россия

ГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ADRB2

Аннотация. В статье представлен аналитический обзор литературы зарубежных и отечественных авторов по проблеме генетического исследования детей больных бронхиальной астмой и их родителей. Проанализирована роль β 2-адренергического рецептора при бронхиальной астме. Рассмотрены проблемы, связанные с нарушением его функционирования, и причины этих нарушений. Представлены результаты изучения гена β 2-адренергического рецептора и его полиморфизмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетика астмы, полиморфизм гена β 2-адренорецептора.

© M.S. Ponomareva ¹, E.G. Furman ¹

¹Perm State Medical Academy,

Perm, Russia

THE GENETICS OF BRONCHIAL ASTHMA: ADRB2 GENE POLYMORPHISMS

Abstract. This article presents an analytical review of the literature of Russian and foreign authors on the issue of genetic studies of children with asthma and their parents. The role of β 2-adrenergic receptors in bronchial asthma was analyzed. This study also focusses on problems associated with ADRB2 dysfunction and the reasons of these disorders. Here we present the results of ADRB2 gene study and its polymorphisms.

Keywords: bronchial asthma, genetics of asthma, ADRB2 gene polymorphisms.

Введение. Одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых среди мультифакторных заболеваний является бронхиальная астма (БА). В некоторых странах эта болезнь является главной причиной инвалидизации и смертности населения, опережая даже сердечно-сосудистые и онкологические патологии [1].

Бронхиальная астма – наиболее распространенное хроническое заболевание у детей и у взрослых, в мире 235 миллионов человек страдают этим заболеванием [7]. Эти обстоятельства характеризуют астму как

глобальную медико-социальную проблему и диктуют необходимость ее всестороннего изучения.

В настоящее время благодаря успехам молекулярной генетики появилась возможность описания полиморфизма конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным мультифакторным заболеваниям [9, 16].

Целью исследования является изучение литературных данных зарубежных и отечественных авторов по проблеме генетического исследования детей больных бронхиальной астмой и их родителей.

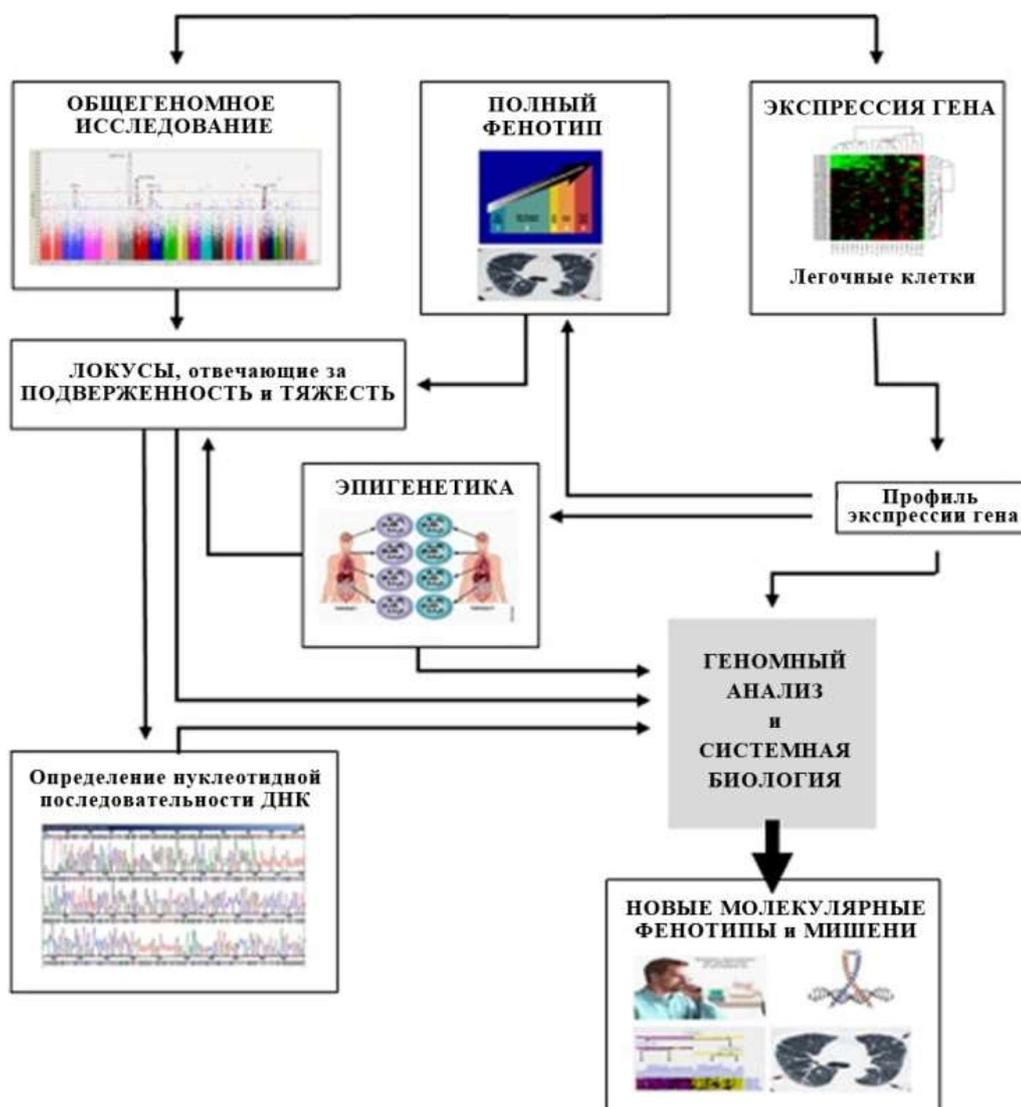


Рис. Генетический и геномный подход в изучении БА и аллергии (J Allergy Clin Immunol 2010;126:439-46)

На блок-схеме представлен полный генетический и геномный подход для изучения распространенных заболеваний, таких как астма и аллергия (рис.). Геномный анализ вместе с системной биологией формируют новый молекулярный фенотип и цели для терапевтических препаратов.

Современные представления о генетической составляющей мультифакторных заболеваний сложились во многом на основе сформулированной в 60-х годах XX века концепции подверженности или наследственного предрасположения. Подверженность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с факторами среды и патологическим фенотипом [18].

Семейные случаи БА и родственных аллергических заболеваний, зафиксированные врачами еще в XIX веке, позволили предположить наследственную компоненту в их этиологии и патогенезе [23]. Примерно к середине 20-го столетия эти довольно разрозненные наблюдения получили подтверждение. Так, было убедительно показано, что частота астмы у родственников пробандов существенно выше, чем у родственников здоровых индивидов [12]. Отмечено также, что по сравнению с потомками здоровых людей риск развития БА у детей выше, если один или оба родителя имеют заболевание.

В последние годы генетические исследования при астме ведутся по нескольким направлениям: выявление вариантов генов, которые могут предсказать ответ на терапию, выявление вариантов генов, которые связаны с развитием болезни и играющих решающую роль в патофизиологии заболевания [7].

По данным некоторых авторов, число генов-кандидатов атопической бронхиальной астмы составляет 1900 [22], в то время как в связи с этой патологией непосредственно изучено, возможно, не более 50 генов.

На сегодняшний день с помощью позиционного клонирования устойчиво картировано 8 хромосомных локусов БА: 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28/Yq12 [14].

Развитие БА ассоциировано с различными полиморфными вариантами генов кортикостероидного (GR), β 2-адренергического рецепторов (ADRB₂), фактора некроза опухолей α (TNFA), ферментов биотрансформации ксенобиотиков (CYP2D6, CYP2C9, MTHFR), что обуславливает различные клиничко-патогенетические варианты течения болезни и реализуется клиничко-функциональными особенностями, определяющими чувствительность к препаратам патогенетической терапии, включая β 2-адреномиметиков короткого действия и ингаляционные глюкокортикостероиды [11].

Изучение генетических аспектов бронхиальной астмы в России проводилось в направлении исследования полиморфизма генов интерлейкиновых лигандов и рецепторов, оценки их экспрессии, полиморфных вариантов генов NO-синтаз, полиморфизма генов метаболизма ксенобиотиков. Полученные результаты подтверждают важную роль генетической компоненты в контроле воспаления при бронхиальной астме.

Ген β 2-адренергического рецептора (ADRB₂). β 2-адренергический рецептор локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах. Стимуляция этого рецептора β 2-агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей, поэтому β 2-агонисты активно применяются в терапии бронхиальной астмы, а мутации кодирующего его гена могут вносить вклад в развитие астмы [19].

Нарушение функции β 2-адренорецепторов является важным механизмом бронхообструкции – главного патофизиологического феномена бронхиальной астмы. Кроме того, нарушение β 2-адренергического, самого сильного механизма расслабления бронхов может затруднять лечение бронхиальной астмы β 2-агонистами [9].

Функционирование β 2-адренергического рецептора во многом зависит от целостности структуры его аминокислотной последовательности. Мутации гена β 2-адренергического рецептора, приводящие к изменению аминокислотной последовательности белка, могут вызывать значительные конформационные и структурные изменения, нарушающие нормальную работу рецептора и ускоряющие агонист-зависимую деградацию β 2-адренорецептора, что сказывается на работе отдельных органов и систем организма в целом. Это может приводить к изменению действия β 2-адреномиметических средств на бронхи, к дисбалансу бронхомоторного тонуса при бронхиальной астме с преобладанием процессов сокращения гладкомышечных клеток и, таким образом, может способствовать развитию бронхоконстрикции и более тяжелых форм заболевания. Поэтому исследование роли полиморфизма гена β 2-адренергического рецептора при бронхиальной астме имеет большое значение [4, 8, 13].

Ген ADR β 2 относится к генам *рецепторных молекул* (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2). Идентифицировано 9 полиморфизмов в кодирующей части гена ADR β 2, из которых 4 приводят к аминокислотным заменам в белковой последовательности [13].

Как показали работы с трансгенными клеточными линиями, один из этих полиморфизмов, Val34Met, не влияет на функциональные особенности рецептора, поэтому в дальнейшем исследования были сосредоточены на трех остальных заменах, Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile. Замена Thr164Ile встречается с очень низкой частотой, поэтому исследований ее возможных последствий в отношении астмы не много. Thomsen M., Nordestgaard B.G., Sethi A.A. изучили у 53,777 здоровых людей полиморфизм Thr164Ile. Результаты исследования предполагают, что ADRB2 Thr164Ile связан со сниженной функцией легкого и увеличенным риском хронической обструктивной болезни легких у населения в целом [24].

Шалухиной А.Р. выявлены значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов IL4 (~590C>T), IL4RA (Ple50Val'), IL10 (-6270A), ADRB2 (Arg16Gly и Gln27Glu), CD14 (-1590T) между здоровыми донорами различной этнической принадлежности (русскими, татарами, башкирами). Установлено, что маркерами повышенного риска развития бронхиальной астмы у русских являются генотип IL4RA *Ple50/*Ple50 полиморфного локуса Ple50Val гена α -цепи рецептора интерлейкина 4, генотип ADRB2*Gln27/*Glu27 полиморфного локуса Gln27Glu гена В2-адренорецептора и генотип CD14*Т/*Т -159С>Т полиморфизма гена рецептора липополисахаридов CD14. Обнаружена ассоциация генотипа ADRB2*Gln27/*Gln27 полиморфного локуса Gln27Glu гена В2-адренорецептора с риском развития бронхиальной астмы у башкир [15].

В работе Тюменцевой Е.С. установлено, что достижение положительного терапевтического эффекта β 2-адреномиметиков короткого действия обусловлено тяжестью течения БА у детей и ассоциировано с полиморфными вариантами гена В2-адренергического и кортикостероидного рецепторов. Тяжелое течение бронхиальной астмы связано с развитием резистентности к терапии ингаляционными кортикостероидами, сопровождается генерализованными нарушениями бронхиальной проходимости, сохраняющимися на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами, и ассоциировано с генотипами ADRB2*46GG, ADRB2*79CG, ADRB2*79GG, CYP2D6*1934GG, CYP2D6*1934GA. Генотипы ADRB2*46AA, ADRB2*46AG, ADRB2*79CC, CYP2D6*1934AA ассоциированы с низким риском развития резистентности к терапии ингаляционными кортикостероидами у детей с atopической бронхиальной астмой [11].

При изучении гиперреактивности бронхов и ее связи с полиморфизмом гена В2-адренорецептора у больных бронхиальной астмой кыргызской

национальности Куренкеева А.К. с соавторами исследовала взаимосвязь гиперреактивности бронхов, обратимости бронхиальной обструкции и тяжести течения БА с полиморфизмом гена $\beta 2$ -адренорецептора по 16 и 27 позициям. Авторами не выявлено взаимосвязи полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецептора с гиперреактивностью бронхов и тяжестью течения заболевания, но обнаружена ассоциация между Gly16Gly полиморфизмом гена $\beta 2$ -адренорецептора и способностью бронхиального дерева к бронходилатации под воздействием $\beta 2$ -агонистов. Больные БА кыргызской национальности, имеющие генотип Arg16Arg, на бронходилатацию $\beta 2$ -агонистом (сальбутамолом) отвечали достоверно большим приростом ОФВ1 – до $17 \pm 10,5$ %, чем лица, имеющие генотип Gly16Gly, где прирост ОФВ1 составил лишь $11,8 \pm 1,9$ % ($p < 0,05$). По генотипам $\beta 2$ -адренорецептора в 27-й позиции достоверных различий не выявлено [6].

Саркисян Л.К. изучал течение бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 Arg16Gly. Предполагается, что аллель Gly 16 может быть неравномерно распределен среди больных БА с разной степенью тяжести течения заболевания. Наиболее распространенными являются полиморфизм 46-го нуклеотида (кодон 16 аминокислоты, Arg16Gly) и 79-го (27-ой кодон, Gln27Glu). Показано отсутствие зависимости заболеваемости бронхиальной астмой от полиморфизма Arg16Gly. Выявлена зависимость особенностей клинической картины заболевания от полиморфизма Arg 16Gly гена ADRB2. Установлено, что полиморфизм Arg16Gly связан с изменением показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Показано, что больные БА, гомозиготные по аллелю Gly16 (Gly16/Gly16), отличаются более низкими значениями показателей ФВД по сравнению с гетерозиготными больными БА (Arg16/Gly16) [10].

Таким образом, полиморфизм аминокислотной последовательности $\beta 2$ -адренорецептора оказывает существенное влияние на течение бронхиальной астмы, степень бронхиальной гиперреактивности и лабильность бронхов.

Заключение

Изучение генетических основ бронхиальной астмы является актуальной задачей, поскольку пока трудно представить всю картину взаимодействия наследственных и средовых факторов в реализации столь сложного патологического фенотипа. Необходимо, во-первых, одновременный анализ популяционной специфики и патогенетической значимости групп наследственных факторов. Во-вторых, выявление комплексов генов и их эффектов для патологических фенотипов и факторов риска заболеваний с учетом расовой и этнической принадлежности индивидов. Возможно, это позволит решить сложную задачу установления генетической основы БА.

В отечественной литературе до сих пор ощущается недостаток информации, касающейся клинико-генетических особенностей бронхиальной астмы. Большинство исследований генетики бронхиальной астмы были проведены за рубежом (США, Франция, Великобритания, Япония, Скандинавские страны).

Прогноз астмы должен основываться на оценке комплекса генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, вместе содействующих развитию, персистенции, прогрессированию или ремиссии бронхиальной астмы.

Список литературы:

1. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 3. – С. 69–75.
2. Балаболкин И.И., Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е. и др. Генетические маркеры эффективности бронхоспазмолитической терапии детей, страдающих атопической бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 53–58.
3. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Генетика атопических болезней у детей // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2010. – № 4. – С. 15–23.
4. Васьковский Н.В. Полиморфизмы гена $\beta 2$ -адренорецептора и их роль в нарушении функции легких при атопической бронхиальной астме: фвтореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 137 с.

5. *Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др.* Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // *Генетика.* – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 107–111.
6. *Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М., Пак О.А., и др.* Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена b2-адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности // *Пульмонология.* – 2006. – № 1. – С. 76–80.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Всероссийское научное общество пульмонологов, Союз педиатров России. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2012. – 184 с.
8. *Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др.* Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом // *Пульмонология.* – 2007. – № 4. – С. 37–40.
9. *Пузырев В.П., Степанов В.А.* Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.
10. *Саркисян Л.К.* Течение бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 Arg16Gly: автореф. дисс. ...канд. мед. Наук. – М., 2006. – 16 с.
11. *Тюменцева Е.С.* Структура и взаимодействие наследственных и средовых факторов предрасположенности к развитию атопических болезней у детей: автореф. дисс. ... док. мед. наук. – М., 2011. – 194 с.
12. *Украинцева С.В., Сергеев А.С.* Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве // *Генетика.* – 1995. – Т. 31, № 2. – С. 264–267.
13. *Фрейдин М.Б.* Генетические основы подверженности к бронхиальной астме // *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике.* – 2001. – Выпуск 4. – С. 130–141.
14. *Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П.* Генетика атопии: современное состояние // *Вестник ВОГиС.* – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492–503.
15. *Шалухина А.Р.* Эпидемиологическое и клинико-генетическое исследование бронхиальной астмы в Республике Башкортостан: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2006. – 139 с.
16. *Anderson G.G., Cookson W.O.C.M.* Recent advances in the genetics of allergy and asthma // *Mol. Med. Today.* – 1999. – Vol. 5. – P. 264–273.
17. *Cookson W.O.C., Moffatt M.F.* Genetics of asthma and allergic disease // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2359–2364.
18. *Falconer D.S.* The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // *Ann. Hum. Genet.* – 1965. – Vol. 29. – P. 51–76.
19. *Hall I.P.* B2-adrenoreceptor polymorphisms and asthma // *Monogr. Allergy.* – 1996. – Vol. 33. – P. 153–168.
20. *Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T.* Genetics of allergic disease // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 81–94.

21. *Jarvis D., Burney P.* Epidemiology of atopy and atopic diseases // *Allergy and allergic diseases.* – 1997. – Vol. 21. – P. 1208–1224.

22. *Polvi A., West A., Kinos R. et al.* Development of Asthma-Immuno Chip for gene expression studies of asthma and other immune mediated diseases // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67. – P. 382.

23. *Sibbald B.* Familial inheritance of asthma and allergy // *Allergy and allergic diseases.* – 1997. – Vol. 14. – P. 1177–1186.

24. *Thomsen M., Nordestgaard B.G., Sethi A.A., Tybjaerg-Hansen A., Dahl M.* Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 558–566.

References

1. Balabolkin I.I. Aktual'nye problemy allergologii detskogo vozrasta na sovremennom etape [Actual issues of pediatric allergology at the present stage]. *Pediatrics*, 2012, vol. 93, no. 3, pp. 69–75 (in Russian).

2. Balabolkin I.I., Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E. et al. Geneticheskie markery effektivnosti bronkhospazmoliticheskoi terapii detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoi [Genetic markers of bronchospasmolytic therapy efficacy in children with atopic asthma]. *Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya.* 2008, no. 2, pp. 53–58. (in Russian).

3. Balabolkin I.I., Tyumentseva E.S. Genetika atopicheskikh boleznei u detei [Genetic aspects of atopic diseases in children]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2010, no. 4, pp. 15–23. (in Russian).

4. Vas'kovskii N.V. Polimorfizmy B2-adrenoretseptora i ih rol' v narushenii funktsii legkih pri atopicheskoi bronkhial'noi astme: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Extended abstract of PhD dissertation: ADRB2 polymorphisms and their role in lung dysfunction in atopic asthma]. Tomsk, 2006. 173 p. (in Russian).

5. Ivashchenko T.E., Sideleva O.G., Petrova M.A. et al. Geneticheskie faktory predispozitsionnosti k bronkhial'noi astme [Genetic factors of susceptibility to bronchial asthma]. *Genetika.* 2001, vol. 37, no. 1, pp. 107–111. (in Russian).

6. Kurenkeeva A.K., Soronbaev T.M., Pak O.A. et al. Giperreaktivnost' bronkhov i ee svyaz' s polimorfizmom gena b2-adrenoretseptorov u bol'nykh bronkhial'noi astmoi kyrgyzskoi natsional'nosti [Bronchial hyperreactivity and its relation to ADRB2 gene polymorphisms in patients with bronchial asthma in kyrgyz nationality]. *Pulmonologiya,* 2006, no. 1, pp. 76–80. (in Russian).

7. National'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika» [National program: «Pediatric asthma. Treatment strategies and preventive care»]. *Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo pul'monologov. Soyuz Peditrov Rossii.* Moscow, 2012. 184 p. (in Russian).

8. Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Bragina E.Yu. et al. Geneticheskie markery bronkhial'noi astmy u detei, bol'nykh atopicheskim dermatitom [Genetic

markers of bronchial asthma in children with atopic dermatitis]. *Pulmonologiya*. 2007, no. 2, pp. 37–40. (in Russian).

9. Puzyrev V.P., Stepanov V.A. Patologicheskaya anatomiya genoma cheloveka [Pathology of human genome]. *Novosibirsk: Nauka*, 1997, p. 224. (in Russian).

10. Sarkisyan L.K. Techenie bronchial'noi astmy v zavisimosti ot polimorfizma gena ADRB2 Arg16Gly: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Extended abstract of PhD dissertation: Course of bronchial asthma in dependence of ADRB2 gene (Arg16Gly) polymorphism], Moscow, 2006. 16 p. (in Russian).

11. Tyumentseva E.S. Struktura i vzaimodeistvie nasledstvennykh i sredovykh faktorov predispozitsionnosti k razvitiyu atopicheskikh boleznei u detei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Extended abstract of PhD dissertation: Structure and cooperation of genetic and environmental factors of susceptibility to atopic diseases in children], Moscow, 2011. 194 p. (in Russian).

12. Ukraintseva S.V., Sergeev A.S. Populyatsionnyi risk vozniknoveniya bronkhial'noi astmy v Moskve [Population risk of bronchial asthma in Moscow]. *Genetika*, 1995, vol. 31, no. 2, pp. 264–267. (in Russian).

13. Freidin M.B. Geneticheskie osnovy podverzhennosti k bronkhial'noi astme [Genetics of susceptibility to bronchial asthma]. *Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*, 2001, vol. 4, pp. 130–141 (in Russian).

14. Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie [Atopy genetics: actual status]. *Vestnik VOGiS*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 492–503 (in Russian).

15. Shalukhina A.R. Epidemiologicheskoe i kliniko-geneticheskoe issledovanie bronkhial'noi astmy v Respublike Bashkortostan: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Extended abstract of PhD dissertation: Epidemiologic and clinicogenetical study of bronchial asthma in Republic of Bashkortostan]. Ufa, 2006. 139 p. (in Russian).

16. Anderson G.G., Cookson W.O.C. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol. Med. Today*, 1999, vol. 5, pp. 264–273.

17. Cookson W.O.C., Moffatt M.F. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum. Mol. Gene*, 2000, vol. 9, pp. 2359–2364.

18. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet*, 1965, vol. 29, pp. 51–76.

19. Hall I.P. B2-adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Monogr. Allergy*, 1996, vol. 33, pp. 153–168.

20. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, vol. 125, pp. 81–94.

21. Jarvis D., Burney P. Epidemiology of atopy and atopic diseases. *Allergy and allergic diseases*, 1997, vol.21, pp. 1208–1224.

22. Polvi A., West A., Kinos R. et al. Development of Asthma-Immuno Chip for gene expression studies of asthma and other immune mediated diseases. *Am. J. Hum. Genet*, 2000, vol. 67, p. 382.

23. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy. *Allergy and allergic diseases*, 1997, vol. 14, pp. 1177–1186.

24. Thomsen M., Nordestgaard B.G., Sethi A.A., Tybjaerg-Hansen A., Dahl M. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. *Eur Respir J*, 2012, vol. 39, pp. 558–566.

Исследование проведено по гранту МД – 4241.2012.7.

Пономарёва Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (тел.: 8 (342) 271-17-41; e-mail: sms79@yandex.ru).

Фурман Евгений Григорьевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (тел.: 8 (342) 217-09-40; e-mail: furman1@yandex.ru).

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Ponomareva Maria Sergeevna – Ph.D., teaching assistant of Intermediate Level Pediatrics department, Perm State Academy of Medicine named after ac. E.A. Vagner (tel.: 8 (342) 271-17-41; e-mail: sms79@yandex.ru).

Furman Evgenii Grigoryevich – Prof., Doctor of Medical Science, head of Intermediate Level Pediatrics department, Perm State Academy of Medicine named after ac. E.A. Vagner (tel.: 8 (342) 217-09-40; e-mail: furman1@yandex.ru).

Perm State Academy of Medicine named after ac. E.A. Vagner, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26.