

© В. Н. Горбунова

Санкт-Петербургская  
государственная педиатрическая  
медицинская академия

**ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА СИНТРОПНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

✿ В этиологию подавляющего большинства наиболее частых комплексных заболеваний человека существенный вклад вносит генетическая компонента. Для поиска генетических факторов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к комплексным заболеваниям, успешно используются три методических подхода: анализ сцепления, поиск кандидатных генов для изучения генетических ассоциаций (GAS) и полногеномное ассоциативное сканирование (GWAS). Структурные особенности многих генов оказывают небольшой, но значимый вклад в общий риск заболевания.

При этом синтропия родственных заболеваний определяется участием в их патогенезе функциональных полиморфизмов генов, контролирующих общие метаболические пути. Неслучайное сочетание у больных неродственных заболеваний определяется нарушением общих эпигенетических механизмов, участвующих в контроле экспрессии различных «генных сетей».

**✿ Ключевые слова:**

мультифакториальные заболевания;  
генетические факторы риска;  
полногеномное сканирование  
ассоциаций (GWAS-genome-wide  
association scans).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БК — болезнь Крона  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
МДП — маниакально-депрессивный психоз  
РА — ревматоидный артрит  
СД1 — сахарный диабет 1 типа  
СД2 — сахарный диабет 2 типа  
ЭГ — эссенциальная гипертензия

**ВВЕДЕНИЕ**

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является разработка методов индивидуального лечения, основанных на понимании молекулярных основ этиологии и патогенеза болезни или комплекса заболеваний, развившихся у определенного больного. В начале XX века наш выдающийся соотечественник врач-терапевт С. П. Боткин писал — «есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных». С развитием медицинской генетики эти слова получили блестящее подтверждение не только на уровне организма в целом, но и на уровне генных и метаболических сетей, а также отдельных молекул ДНК, РНК, белков. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в этиологию подавляющего большинства наиболее частых болезней человека, которые в генетике называют мультифакториальными или комплексными заболеваниями, существенный вклад вносят генетические составляющие. Если в первой половине прошлого столетия были разработаны лишь статистические методы, позволяющие проводить количественную оценку соотношения средовых и генетических факторов риска в патогенезе комплексных заболеваний человека, то уже к концу XX века генетические факторы были охарактеризованы на уровне структурных функционально значимых особенностей отдельных генов — полиморфных аллелей или полиморфизмов. Более того, появилась возможность диагностики аллельных состояний этих генов у отдельных индивидуумов и сравнения их в группах больных и в контроле. В последнее десятилетие произошел значительный прогресс в области идентификации генетических факторов риска. Он связан не только с расшифровкой структуры генома человека, но не в меньшей степени, с разработкой комплекса методов полногеномного анализа различных физиологических и патологических состояний человека. Настоящий обзор посвящен описанию достижений в области поиска и идентификации генетических факторов риска, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к широко распространенным комплексным заболеваниям человека, а также перспектив их использования в клинической практике.

**АНАЛИЗ СЦЕПЛЕНИЯ**

Впервые участие генетических факторов в этиологии мультифакториальных заболеваний было показано при исследовании семейных случаев и,

Поступила в редакцию 03.03.2010.  
Принята к публикации 01.11.2010.

особенно при сравнении частот этих заболеваний у ди- и монозиготных близнецов. Для поиска тех хромосомных локусов, в которых предположительно расположен ген, участвующий в контроле данного заболевания, был разработан метод анализа сцепления (linkage analysis), который проводится в семьях больных с использованием набора распределенных по различным хромосомам высокоизменчивых маркеров с известной цитогенетической локализацией. При выявлении у больных в исследуемой семье неслучайных комбинаций аллелей по какому-либо из этих маркеров можно предполагать, что ген, участвующий в контроле данного заболевания, находится в той же цитогенетической области, что и маркер, то есть искомым ген и генетический маркер сцеплены. Дальнейшая идентификация в заданном хромосомном локусе генов, ассоциированных с заболеванием, может осуществляться с использованием разнообразных молекулярно-генетических методов, описание которых выходит за рамки данного сообщения. Анализ сцепления проведен практически для всех широко распространенных мультифакториальных заболеваний, причем в многократных независимых исследованиях. Для большинства из них найдено несколько, а иногда даже более 10–20 хромосомных локусов, ассоциированных с заболеванием.

### ПОИСК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Независимым и высоко эффективным методом поиска генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию заболевания, является изучение генетических ассоциаций (GAS — genetic association studies). Успех этого метода в значительной степени определяется выбором генов, который чаще всего осуществляют, исходя из сведений о патофизиологических и биохимических особенностях заболевания. В некоторых случаях эффективным оказывается поиск генов-кандидатов в тех хромосомных локусах, которые были идентифицированы ранее при семейном анализе сцепления. На следующем этапе оценивают структурные особенности генов-кандидатов, и для дальнейшего анализа отбирают такие аллельные варианты этих генов, которые, с одной стороны, имеют достаточно широкое распространение в популяциях, а с другой — оказывают влияние на функции кодируемых этими генами белков. Часто функциональные полиморфизмы располагаются в промоторных областях генов и нарушают регуляцию их экспрессии на транскрипционном уровне. Полиморфный аллель рассматривается в качестве генетического фактора риска, предрасполагающего к развитию заболевания, только в том случае, если его частота в выборках больных достоверно превышает контрольный уровень, то есть в этом случае используется методология сравнения «случай—контроль».

Оценка риска заболевания при определенном генотипе больного по кандидатным генам измеряется в единицах отношения шансов (OR — odds ratio), которое при

отсутствии ассоциации равно 1. Достоверное превышение OR над 1 свидетельствует о наличии положительной ассоциации исследуемого фактора риска с заболеванием. Если значение OR достоверно меньше 1, значит этот фактор оказывает протективный эффект в отношении заболевания. Для большинства мультифакториальных заболеваний показано существование десятков или даже сотен достоверных генетических ассоциаций. При этом вклад отдельных генетических факторов в общий риск заболевания относительно невелик — менее одного или нескольких процентов, и OR, как правило, составляют 1,2–1,5. Гораздо большее значение для формирования предрасположенности к заболеванию имеют различные комбинации генетических факторов, а также их сочетания с внешними неблагоприятными факторами риска, такими как курение, гиподинамия, неправильное питание и образ жизни. При этом общий риск заболевания может возрасти до нескольких единиц или даже десятков процентов. Однако исследования генетических ассоциаций во многих случаях носят противоречивый характер, который чаще всего объясняется клинической неоднородностью обследуемых выборок больных и этническими различиями.

В настоящее время в компьютерных базах данных имеются сведения о генетических факторах риска, исследуемых в отношении более чем 2000 мультифакториальных заболеваний. Тридцатью из них страдает 65 % всего взрослого населения. Причем для наиболее распространенных болезней часто характерна синтропия, то есть неслучайное их сочетание у больных (Пузырев, 2008). Синтропия родственных заболеваний часто определяется вовлеченностью в патогенез одних и тех же метаболических путей. Так, например, из 2110 кандидатных генов, полиморфизмы которых были исследованы на ассоциацию с сердечно-сосудистой патологией, 16 оказались общими для семи заболеваний, составляющих «сердечно-сосудистый континуум» (эссенциальная гипертензия (**ЭГ**), ишемическая болезнь сердца (**ИБС**), дислипидемия, инфаркт миокарда (**ИМ**), ожирение, масс-синдром, сахарный диабет 2 типа (**СД2**)) (Пузырев и др., 2009). Это гены липидного метаболизма (*ABCA1*, *APOA1*, *APOE*, *LIPC*, *LPL*, *CETP*), ренин-ангиотензиновой (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), адренергической (*ADRB2*), эндотелиальной (*MTHFR*, *NOS3*) систем, организации миокарда (*SELE*) и некоторые другие (*GNB3*, *IL6*, *TNFA*).

### ПОЛНОГЕНОМНОЕ АССОЦИАТИВНОЕ СКАНИРОВАНИЕ

Современным высоко перспективным направлением изучения генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию мультифакториальных заболеваний, является одновременное полногеномное сканирование множества из тысяч, а иногда десятков и сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs — single-nucleotide polymorphisms) — методология GWAS

(genome-wide association scans). Подобные исследования проводятся с использованием микрочиповых нанотехнологий на больших выборках больных с определенной патологией, в различных этнических, возрастных, контрольных группах. Однонуклеотидные замены являются наиболее частой формой генетической изменчивости в геноме человека. В настоящее время в соответствующих базах данных насчитывается более 9 миллионов SNPs с известной цитогенетической локализацией. Эти замены достаточно равномерно и плотно распределены по всему геному, однако их частоты в популяциях могут существенно различаться. Одновременное тестирование состояния подобных генетических маркеров в группах больных и в контроле позволяет эффективно отбирать полиморфизмы, ассоциированные с заболеванием. Поскольку локализация используемых для анализа SNPs известна, становятся известными ассоциированные с заболеванием хромосомные локусы и расположенные в них гены. Заметим, что, как правило, набор хромосомных локусов, идентифицируемых при полногеномном сканировании ассоциаций, оказывается значительно больше того, которое выявляется при семейном анализе сцепления, и эти множества локусов часто не совпадают. По-видимому, при анализе сцепления и полногеномном сканировании идентифицируются разные типы генетических детерминант, предрасполагающих к развитию заболевания.

Очень важной предпосылкой для успешного проведения полногеномного сканирования является отбор маркерных SNPs, который в общем случае проводится без учета патофизиологических особенностей заболевания. Необходимо только, чтобы маркерные SNPs представляли как можно большее число хромосомных локусов, и их частоты в исследуемых популяциях были достаточно велики (не менее 1 %). Полногеномное ассоциативное сканирование может проводиться и с учетом патогенеза заболевания, если SNPs для анализа выбираются из областей локализации генов, контролирующих специфические патологические метаболические цепи (Coghill et al., 2009). Начиная с 2005 года, с применением методологии GWAS идентифицированы многие сотни маркерных аллелей, ассоциированных более чем с 70 широко распространенными комплексными заболеваниями (Dickson et al., 2010). Для большинства из них характерны следующие особенности: малый вклад в риск развития заболевания ( $OR < 1,2-1,5$ ); увеличение риска у носителей комбинаций полиморфных аллелей; значительное увеличение риска при сочетании неблагоприятных средовых и генетических факторов; присутствие общих кандидатных генов и полиморфизмов, ассоциированных с разными заболеваниями.

Один и тот же набор SNPs может быть использован для анализа самых разных мультифакториальных заболеваний. Классической уже стала работа, выполненная в рамках WTCCC-консорциума (Wellcome Trust Case Control Consortium). С использованием общего набора

из 500,568 SNPs проведено полногеномное сканирование ассоциаций для 7 наиболее частых заболеваний человека, таких как маниакально-депрессивный психоз (**МДП**), ИБС, болезнь Крона (**БК**), ЭГ, ревматоидный артрит (**РА**), сахарный диабет 1 типа (**СД1**), СД2 (WTCCC, 2007). При этом для каждого заболевания найдены достоверные ассоциации ( $p < 0,0001$ ) более чем с 1000 SNPs. 24 из них оказались очень сильными ( $p < 5 \times 10^{-7}$ ) и еще 58 — с уровнями значимости  $5 \times 10^{-7} < p < 10^{-5}$ . Анализ всех ассоциированных с заболеваниями SNPs, а также сцепленных с ними генов, с малым, но достоверным вкладом в каждое из заболеваний позволил идентифицировать метаболические пути, вовлеченные в их патогенез (Torkamani et al., 2008). Оказалось, что каждая пара заболеваний имеет общие ассоциации, доля которых варьирует от 2 до 27 %, в то время как при случайном их сочетании эта цифра не должна была превышать 0,2 %. Авторами предлагается новая классификация комплексных заболеваний на основе общности генетических ассоциаций и патологических метаболических путей. Таким образом, дальнейшее совершенствование методологии GWAS связано с возможностью классификации редких полигенов с низкой пенетрантностью ( $OR < 1,3$ ).

Еще один путь, позволяющий учитывать патофизиологические и биохимические особенности комплексных заболеваний при проведении полногеномного сканирования, связан с совмещением результатов GWAS с тканеспецифическим анализом экспрессионного профиля генов. При этом для определения функциональной значимости выявленных при полногеномном сканировании ассоциаций проводится сравнение экспрессии соответствующих генов в группах больных и в контроле. Примером такого анализа является исследование, проведенное по СД2 в рамках DGI (Diabetes Genetics Initiative) и WTCCC — <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>. В этом исследовании при проведении полногеномного сканирования было найдено 1170 ассоциированных с заболеванием SNPs, в непосредственной близости от которых расположены 243 гена (Parikh et al., 2009). Их 115 проявляли разный характер экспрессии в группах больных и в контроле. При обширном мета-анализе, включающем результаты обследования десятков тысяч индивидуумов из разных популяций и этнических групп с использованием около 2,2 миллионов SNPs, были выявлены 26 ассоциированных с СД2 общих SNPs, тесно сцепленных с 21 геном (Zeggini et al., 2008). 12 из этих генов (57 %) проявляли разный характер экспрессии у больных по сравнению с контролем: 9 (*HHEX*, *HNF1B*, *KCNQ1*, *NOTCH2*, *TCF7L2*, *THADA*, *TSPAN8* и *WFS1*) — в поджелудочной железе, 5 (*HNF1B*, *IRS1*, *KCNJ11*, *NOTCH2* и *WFS1*) — в скелетных мышцах, 2 (*IGF2BP2* и *PPARG*) — в жировой ткани и только 1 (*PPARG*) — в печени. Большинство из этих генов влияют на чувствительность к инсулину и часть из них контролируют его секрецию (Lyssenko et al., 2009).

Общей особенностью, характерной практически для всех комплексных заболеваний, является то, что рассматриваемые в настоящее время в качестве генетических факторов риска структурные особенности генов даже при их аддитивном действии суммарно объясняют лишь относительно небольшую часть общей генетической компоненты в этиологии этих заболеваний. Предполагается, что не меньшую, а возможно большую роль в формировании наследственной предрасположенности к комплексным заболеваниям играют эпигенетические модификации, влияющие на характер экспрессии генов. Важно то, что эпигенетические модификации в значительной степени подвержены влиянию внешних неблагоприятных факторов и в большей степени, чем структурные полиморфизмы, могут опосредовать участие средовых факторов риска в патогенезе комплексных заболеваний. Одним из возможных путей оценки вклада эпигенетических модификаций в патогенез комплексных заболеваний является совмещение результатов анализа аллель-специфического метилирования ДНК и полногеномного ассоциативного сканирования (Туско, 2010).

Эпигенетический контроль экспрессии генов на трансляционном уровне осуществляется с участием механизма РНК-интерференции, которая реализуется, в частности, с использованием множества miRNA. Антисмысловые miRNA идентифицированы у многих видов животных, растений и даже у вирусов. У человека идентифицировано около 1000 различных типов miRNA, которые могут участвовать в регуляции трансляции около 30 % генов (Georges et al., 2007). Нарушение этой системы в эмбриогенезе может сопровождаться тяжелыми пороками развития, а ее дефекты в соматических тканях взрослого организма ассоциированы с развитием онкологических заболеваний (Chen et al., 2008). Полиморфизмы в генах miRNA и ферментов их созревания, а также в сайтах связывания, расположенных в 3'-нетранслируемых областях мРНК-мишеней (miRSNPs/полиморфизмы), определяют значимый вклад в предрасположенность к комплексным заболеваниям (Georges et al., 2007; Chen et al., 2008; Barnes et al., 2007; Mishra et al., 2008; Mishra et al., 2009). Разработан комплекс специализированных алгоритмов для идентификации сайтов связывания с miRNA. В частности, для генов, ассоциированных с канцерогенезом, уже создан каталог полиморфизмов, нарушающих связывание с miRNA (Landi et al., 2008). Показана связь miRSNPs/полиморфизмов с рядом комплексных заболеваний — неврологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, сахарным диабетом 2 типа, устойчивостью к ряду фармакологических препаратов и др. В качестве примера приведем результаты полногеномного ассоциативного сканирования 15 наиболее частых заболеваний человека, таких как МДП, ИБС, БК, ЭГ, РА, СД1, СД2, болезнь Граве, рассеянный склероз, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, рак молочной железы, рак простаты, витилиго-ассоциированная аутоиммунная болезнь, болезнь Бехтерева (Glinsky, 2008). В результате

было отобрано 250 SNPs, ассоциированных с наиболее частыми заболеваниями человека. Определен системный характер ассоциаций между сцепленными с болезнью SNPs, miRNA и мРНК — так называемый консенсусный фенотип патологии человека. Этот фенотип включает 72 SNPs и 18 miRNA с явной предрасположенностью к мишеням мРНК, транслируемым с гена *KPNA1*. Каждая miRNA в этом элитном ряду ассоциирована, по крайней мере, с 3 болезнями и имеет потенциальные мРНК-мишени среди главных компонентов пути ядерного импорта. По-видимому, синтропия неродственных заболеваний определяется нарушением общих эпигенетических механизмов, участвующих в контроле экспрессии различных «генных сетей». И в этом смысле мультифакториальные заболевания человека можно рассматривать как плату за ассоциированное с эволюционным прогрессом усложнение регуляторных систем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как разобраться в этом множестве генетических ассоциаций, возможна ли их клиническая интерпретация и каковы перспективы использования результатов молекулярной диагностики генетических факторов риска в практической медицине? Попытаемся ответить на эти вопросы в самых общих чертах. Во-первых, совершенно очевидно, что работа по выявлению структурных особенностей генома, ассоциированных с повышенным риском возникновения в процессе жизни определенных широко распространенных комплексных заболеваний, близка к своему завершению. В результате будет составлена своеобразная генетическая анатомия различных патологических состояний человека. Во-вторых, разработка принципиально новых и совершенствование старых методов молекулярной диагностики идет настолько быстрыми темпами, что не приходится сомневаться в том, что уже в ближайшее время станет вполне доступным, экономически оправданным и войдет в практику клинического обследования больного индивидуальное тестирование комплексов генетических факторов риска, ассоциированных с определенной патологией. Таким образом, на принципиально новый уровень выйдет предиктивная или предсказательная медицина, основной целью которой является доклиническое выявление лиц, имеющих повышенную наследственную предрасположенность к определенным комплексным заболеваниям, с целью предупреждения их развития или увеличения сроков манифестации болезни.

Однако нам представляется не менее важным следствием полногеномного сканирования ассоциаций возможность дифференциальной диагностики больных, страдающих одним и тем же заболеванием, и разработка методов индивидуального лечения в зависимости от генотипа больного. Действительно, генетическая анатомия определенной патологии должна включать максимально возможное число генетических факторов риска, в то вре-

ма как в генотипе больного реализуются далеко не все эти риски. При этом разные больные с одной и той же патологией могут существенно отличаться по наборам генетических факторов риска, а значит и по молекулярной этиологии заболевания, определяющей подходы к патогенетической терапии. Разработка методов лечения в зависимости от генотипа больного составляет предмет нового бурно развивающегося направления молекулярной медицины — фармакогеномики (Mishra et al., 2008; Mishra et al., 2009). Таким образом, медицинская молекулярная генетика уверенно прокладывает путь к индивидуальной персонализированной медицине.

## Литература

1. Пузырев В. П., 2008. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика. Т. 9. С. 3–8.
2. Пузырев В. П., Степанов В. А., Макеева О. А., 2009. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. Т. 3. С. 31–38.
3. Coghill D., Banaschewski T., 2009. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder // Expert Rev Neurother. Vol. 9. № 10. P. 1547–1565.
4. Dickson S. P., Wang K., Krantz I. et al., 2010. Rare variants create synthetic genome-wide associations // PLoS Biol. Vol. 8. № 1. E. 1000294.
5. Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // Nature. Vol. 447. № 7145. P. 661–678.
6. Torkamani A., Topol E. J., Schork N. J., 2008. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association // Genomics. Vol. 92. P. 265–272.
7. Parikh H., Lyssenko V., Groop L. C., 2009. Prioritizing genes for follow-up from genome wide association studies using information on gene expression in tissues relevant for type 2 diabetes mellitus // BMC Med Genomics. Vol. 2. P. 72.
8. Zeggini E., Scott L. J., Saxena R. et al., 2008. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes // Nat Genet. Vol. 40. P. 638–645.
9. Lyssenko V., Nagorny C. L., Erdos M. R. et al., 2009. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion // Nat Genet. Vol. 41. P. 82–88.
10. Tycko B., 2010. Mapping allele-specific DNA methylation: a new tool for maximizing information from GWAS // Am J Hum Genet. Vol. 86. № 2. P. 109–112.
11. Georges M., Coppieters W., Charlier C., 2007. Polymorphic miRNA-mediated gene regulation: contribution to phenotypic variation and disease // Curr Opin Genet Dev. Vol. 17. № 3. P. 166–176.
12. Chen K., Song F., Calin G. A. et al., 2008. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology // Carcinogenesis. Vol. 29. № 7. P. 1306–1311.
13. Barnes M. R., Deharo S., Grocock R. J. et al., 2007. The micro RNA target paradigm: a fundamental and polymorphic control layer of cellular expression // Expert Opin Biol Ther. Vol. 7. № 9. P. 1387–1399.
14. Mishra P. J., Mishra P. J., Banerjee D. et al., 2008. MiRSNPs or MiR-polymorphisms, new players in microRNA mediated regulation of the cell: Introducing microRNA pharmacogenomics // Cell Cycle. Vol. 7. № 7. P. 853–858.
15. Mishra P. J., Bertino J. R., 2009. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine // Pharmacogenomics. Vol. 10. № 3. P. 399–416.
16. Landi D., Gemignani F., Barale R. et al., 2008. A catalog of polymorphisms falling in microRNA-binding regions of cancer genes // DNA Cell Biol. Vol. 27. № 1. P. 35–43.
17. Glinsky G. V., 2008. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway // Cell Cycle. Vol. 7. № 16. P. 2570–2583.

## GENETICS AND EPIGENETICS OF SYNTROPIC DISEASES

Gorbunova V. N.

✳ **SUMMARY:** The genetic components are involved in aetiology of the common human diseases. For most of them it is significant the phenomenon of syntropies — nonrandom combination of different diseases in the same patients. Three methodic approaches have been successfully used for the identification of genetic factors predisposed to the common human diseases: linkage analysis, candidate gene association studies (GASs) and genome-wide association scans (GWASs). The structural features of the many genes make a small but significant contribution to the overall risk of common diseases. Syntropy of related diseases is determined of having of share in disease pathogenesis the functional polymorphisms of genes controlling the same metabolic pathways. Nonrandom combination of different diseases in the same patients is determined of common epigenetic mechanisms involved in expression control of different «gene nets» disorder.

✳ **KEY WORDS:** multifactorial diseases; genetic risk factors; genome-wide association scans (GWAS).

## ✳ Информация об авторах

**Горбунова Виктория Николаевна** — профессор, доктор биологических наук. Кафедра медицинской генетики. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: vngor@mail.ru.

**Gorbunova Viktoriya Nikolaevna** — professor, doctor of biological sciences. Department of medical genetics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: vngor@mail.ru.