

ОПЫТ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В ТЕКУЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Анна Владимировна БЕЛКОВЕЦ¹, Светлана Арсентьевна КУРИЛОВИЧ^{1,2},
Олег Вадимович РЕШЕТНИКОВ¹, Юлия Игоревна РАГИНО¹,
Лилия Валерьевна ЩЕРБАКОВА¹

¹ ФГБУ НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Неинвазивная диагностика атрофического гастрита как основного предракового состояния проведена у 818 человек, последовательно обратившихся в клинко-диагностическое отделение поликлиники самостоятельно или по направлению врача. Использовали наборы для ИФА «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия), позволяющие определять содержание пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17. Опыт использования биомаркеров желудочной атрофии в текущей клинической практике демонстрирует высокую частоту выявления фундальной и антральной атрофии (суммарно не менее 40 % и наибольшую в возрастном диапазоне 50–69 лет).

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, ГастроПанель, неинвазивная диагностика, пепсиногены, гастрин-17.

Хронический атрофический гастрит (АГ), ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, является предраковым состоянием и играет важную роль в развитии интестинальной формы рака желудка [5, 12]. Взаимосвязь между АГ и риском неоплазий слизистой оболочки желудка основана на том, что *H. pylori* инициирует воспаление и атрофические изменения, меняет процессы контроля за пролиферацией и дифференцировкой эпителиальных клеток [8, 16]. Сложность ранней диагностики АГ заключается в том, что на начальных этапах и в течение длительного времени он может протекать бессимптомно или иметь неяркие клинические проявления. У лиц с тотальной атрофией (АГ в антральном отделе и в теле, выраженный мультифокальный атрофический гастрит) независимо от присутствия или отсутствия инфекции *H. pylori* риск развития рака повышается в 90 раз в сравнении с риском для субъектов с нормальной слизистой оболочкой [12]. Результатом атрофических изменений слизистой

оболочки желудка является уменьшение выделения соляной кислоты и пепсиногенов [14]. Для неинвазивной диагностики фенотипа гастрита (язвенного, ракового, аутоиммунного) десять лет назад был разработан комплекс диагностических тестов, так называемый «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия), с помощью которого выполняется параллельная оценка содержания в сыворотке крови пепсиногена I (ПГ I), пепсиногена II (ПГ II) и их соотношения, а также концентрации гастрина-17. Данный комплекс тестов является «панелью биомаркеров» и позволяет оценить степень атрофии различных отделов желудка при наличии или отсутствии антител к *H. pylori*. Так, при прогрессировании атрофии тела желудка будет наблюдаться снижение содержания ПГ I и отношения ПГ I/ПГ II. Низкий плазменный уровень гастрина-17 и ПГ II позволяет идентифицировать пациентов с атрофическим антральным гастритом. Уменьшение всех составляющих «ГастроПанели» – свидетельство мультифокальной

Белковец А.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии,
e-mail: belkovets@gmx.de

Курилович С.А. – д.м.н., проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, зав. курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Решетников О.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии,
e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Рагино Ю.И. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований,
e-mail: ragino@mail.ru

Щербак Л.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: sherbakova@iimed.ru

атрофии, а низкое содержание ППГ в сочетании с увеличенной концентрацией гастрина предполагает наличие изолированного атрофического фундального гастрита [3, 14]. Высокая чувствительность и специфичность коммерческого набора «ГастроПанель» показана в ряде российских и зарубежных исследований [15, 17]. Так, при эндоскопическом и гистологическом контроле «ГастроПанель» применена у 404 пациентов с диспепсией и в популяционном исследовании с участием около 1000 субъектов из Северной Европы. Ее чувствительность и специфичность для диагностики атрофического гастрита составили 89 % (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 81–97) и 93 % (95 % ДИ 86–100) соответственно, а для диагностики нормальной, «здоровой» слизистой оболочки желудка (отсутствие инфицирования *H. pylori* и гастрита, в том числе атрофического) – 89 % (95 % ДИ 86–92) и 92 % (95 % ДИ 90–95) соответственно [15]. Поэтому не случайно эту методологию назвали «серологической биопсией» [6].

Цель настоящего исследования – анализ показателей «ГастроПанели» среди лиц, последовательно обратившихся в клинику-диагностическое отделение поликлиники самостоятельно или по направлению врача для неинвазивной диагностики фенотипа гастрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 818 человек, которые самостоятельно или по направлению врачей обратились в клинику-диагностическое отделение НИИ терапии СО РАМН для диагностики фенотипа гастрита. Средний возраст обследованных составил $48,4 \pm 0,5$ года (от 18 до 80 лет), женщин было 68,4 %, мужчин – 31,6 %. Распределение мужчин и женщин по возрастным декадам представлено в табл. 1.

Кровь забирали из локтевой вены натощак, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученные сыворотки замораживали и хранили при -24°C . Для тестирования образцов сыворотки использовали набор диагностикомов компании Biohit Plc (Финляндия) для иммуно-

ферментного анализа содержания ППГ, ППГ, гастрина-17 и антител IgG к *H. pylori*. За верхнюю границу нормы (в соответствии с инструкцией к наборам) принимали уровень ППГ 130 мкг/л. Фундальную атрофию определяли как выраженную, если содержание ППГ было меньше 30 мкг/л, концентрация ППГ меньше 3 мкг/л также оценивалась как низкая. Кроме того, учитывали соотношение ППГ/ППГ (критерий атрофии – значение менее 3). О выраженной антральной атрофии говорили при уровне гастрина-17 ниже 2 пмоль/л. Мультифокальную атрофию определяли в том случае, если содержание ППГ не превышало 30 мкг/л, а гастрина-17 – 2 пмоль/л. Об умеренно выраженной фундальной атрофии говорили при значениях ППГ в пределах 30–50 мкг/л. Тест на наличие IgG-антител к *H. pylori* считали пограничным при их содержании в пределах 34–42 EIU и положительным – при уровне > 42 EIU. Дополнительно анализировали наличие антител к CagA-белку *H. pylori*, выявляемых с помощью тест-системы «Хелико-Бест антитела» (Вектор-Бест, Новосибирск). В этой тест-системе в качестве антигена на подложке и в конъюгате использован рекомбинантный белок CagA, что определяет ее высокую чувствительность и специфичность.

Программа исследования была рассмотрена и одобрена на заседании комитета по биомедицинской этике в НИИ терапии СО РАМН. Каждый обследованный подписал бланк информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ включал проверку характера распределения показателей. При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод Манна – Уитни. Дескриптивный анализ числовых характеристик признаков включал определение средних значений (M), стандартной ошибки (m), медианы (Me), межквартильного размаха (25–75 процентиль). Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверность различий между средними оценивали по критерию ANOVA, использовали также критерий χ^2 . Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Таблица 1

Распределение мужчин и женщин по возрастным декадам, %

Пол	Возраст, лет				
	< 30	30–39	40–49	50–59	> 60
Мужчины	17,6	18,9	21,6	25,1	16,7
Женщины	7,9	16,7	17,9	34,3	23,2

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемой группе антитела к *H. pylori* были выявлены в 69,1 % случаев, без существенных различий в зависимости от пола, т.е. реже, чем получено в эпидемиологическом исследовании у жителей Новосибирска 25–64 лет (у 90,4 % мужчин и у 86,4 % женщин [1, 2]). Среди ин-

фицированных *H. pylori* лиц цитотоксический CagA-позитивный штамм обнаружен у 69,5 % обследованных, что соответствовало данным приведенного эпидемиологического исследования. Инфекция *H. pylori* давно признана основной причиной развития АГ в Европе, в том числе и в случаях, когда атрофия ограничена телом желудка и при аутоиммунном фенотипе АГ [11]. CagA-позитивность увеличивает риски серьезных исходов *H. pylori*-инфекции (в том числе рака желудка), однако не имеет нозологической специфичности. Поэтому в нашем исследовании логично было ожидать высокой частоты атрофических гастритов, по крайней мере, в старших возрастных группах. В случае активного гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, плазменный уровень ПГII имеет тенденцию повышаться. Более того, это является дополнительным индикатором продолжающейся инфекции и указывает на ее «активность» [6]. В настоящем исследовании уровни пепсиногенов были достоверно выше при наличии IgG-антител к *H. pylori*, а также антител к CagA-белку (табл. 2, 3).

Снижение кислотной продукции, уменьшение содержания в сыворотке крови ПGI и соотношения ПGI/ПGII являются наиболее надежными биомаркерами АГ в теле желудка, что подтверждается гистологически или пентагастриновым тестом [7, 9, 14]. Выраженная корпунная (фундальная) атрофия выявлена у 65 пациентов (7,9 %), а уменьшение соотношения ПGI/ПGII – у 99 (12,1 %). У 50 человек (6,1 %) оба показателя

(содержание ПGI и отношение ПGI/ПGII) оказались сниженными, что более надежно свидетельствует об атрофии слизистой оболочки тела желудка. Обращает на себя внимание тот факт, что еще в 10,9 % случаев выявлена умеренная атрофия, обратное развитие которой возможно при успешной эрадикации *H. pylori*. Атрофические изменения в антральном отделе слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся снижением и исчезновением гастрин-синтезирующих и секреторных G-клеток, проявляются в снижении уровня гастрин-17 [14]. Признаки антральной атрофии были выявлены у 211 человек (25,8 %). Мультифокальная атрофия, что ассоциировано с самым высоким риском рака желудка, отмечена у 13 человек (1,6 %). При оценке риска развития рака желудка на основании показателей биомаркеров в 10-летнем исследовании с включением 5209 асимптомных японцев среднего возраста повышение содержания антител к *H. pylori* и уменьшение концентрации ПGI и/или отношения ПGI/ПGII предсказывают риск рака желудка: относительный риск составляет 3,5 (95 % ДИ 2,0–6,4) при низком уровне ПGI (не более 30 мкг/л) и 3 (95 % ДИ 2,5–7,3) при низком отношении ПGI/ПGII (не более 3) [18].

Заболеваемость раком желудка увеличивается с возрастом. Однако в мультивариантном анализе, проведенном P. Sipponen с соавт., возраст оказался не независимым фактором риска для рака желудка, а только суррогатным маркером [12]. В настоящем исследовании в группе лиц с

Таблица 2

Содержание биомаркеров «ГастроПанели» в сыворотке крови пациентов в зависимости от инфицирования *H. pylori*

Биомаркер	<i>H. pylori</i> –		<i>H. pylori</i> +		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>m</i>	Me (25–75 %)	<i>M</i> ± <i>m</i>	Me (25–75 %)	
Пепсиноген I, мкг/л	81,9 ± 3,2	72,6 (50,5–100,9)	111,8 ± 2,6	102,0 (67,3–146,8)	0,0001
Пепсиноген II, мкг/л	10,7 ± 0,7	7,5 (5,1–11,8)	19,8 ± 0,6	15,9 (9,2–25,7)	0,0001
ПGI/ПGII	10,4 ± 0,5	9,9 (6,0–12,9)	8,9 ± 1,6	6,6 (4,4–9,6)	0,0001
Гастрин-17, пмоль/л	11,7 ± 1,3	3,3 (1,3–10,4)	13,8 ± 0,7	7,4 (2,9–17,7)	0,0001

Таблица 3

Содержание биомаркеров «ГастроПанели» в сыворотке крови пациентов в зависимости от CagA-позитивности

Биомаркер	CagA–		CagA+		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>m</i>	Me (25–75 %)	<i>M</i> ± <i>m</i>	Me (25–75 %)	
Пепсиноген I, мкг/л	93,3 ± 5,4	81,6 (52,0–116,6)	107,7 ± 3,6	100,5 (64,2–146,5)	0,005
Пепсиноген II, мкг/л	12,8 ± 1,02	9,2 (6,1–14,6)	20,5 ± 1,01	14,9 (8,6–28,2)	0,0001
ПGI/ПGII	15,5 ± 6,4	9,5 (4,9–12,6)	7,3 ± 0,3	6,3 (4,1–9,2)	0,0001
Гастрин-17, пмоль/л	11,3 ± 1,7	3,7 (1,4–11,6)	13,1 ± 1,02	6,7 (2,4–16,2)	0,001

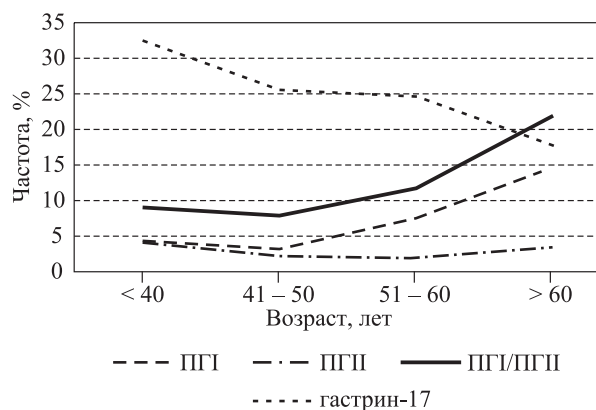


Рис. Частота выявления сниженного уровня биомаркеров АГ у лиц обоего пола в разных возрастных группах

признаками атрофии тела желудка 78,8 % случаев приходится на старшие возрастные группы (50 лет и более). Это наблюдается и в отношении пониженного соотношения ПГІ/ПГІІ (67,9 %). Однако среди пациентов с признаками антральной атрофии представительство возрастной группы 30–39 лет и старше 50 лет оказалось одинаковым (50,1 и 50,1 % соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлена также слабая положительная связь между содержанием гастрин-17 в сыворотке крови и возрастом ($r = 0,173$; $p = 0,0001$) и отрицательная зависимость между величиной отношения ПГІ/ПГІІ и возрастом ($r = -0,096$; $p = 0,011$). Частота выявления сниженного уровня биомаркеров АГ у лиц обоего пола в разных возрастных группах показана на рисунке. Величины основных показателей, характерных для фундальной атрофии, увеличиваются с возрастом. Напротив, с возрастом низкий уровень гастрин-17 встречается реже. Известно, что содержание гастрин-17 в сыворотке крови отражает нормальную физиологию механизма его обратной связи с продукцией соляной кислоты в суточном контроле секреции последней и является чувствительным ко всем физиологическим стимулам, лекарствам и диетам. Длительный прием ингибиторов протонного насоса поднимает плазменный уровень

гастрина-17 в среднем в 2–5 раз в зависимости от дозы [4]. При АГ, ограниченном в теле желудка, он всегда заметно увеличен [10]. При низком содержании ПГІ и/или отношения ПГІ/ПГІІ высокий уровень гастрин-17 в плазме подтверждает, что АГ ограничен телом и дном желудка и у пациента нет мультифокального АГ. У лиц, принимающих ингибиторы протонного насоса, низкий или нормальный плазменный уровень гастрин-17 предполагает антральную атрофию [13].

Во всем мире связанная с возрастом заболеваемость раком желудка интестинального типа приблизительно в два раза выше у мужчин, чем у женщин. Есть предположение, что это различие является следствием протективного действия эстрогенов у женщин [14]. В настоящем исследовании содержание ПГІ и отношение ПГІ/ПГІІ у мужчин оказались выше, а гастрин-17 – ниже, чем у женщин (табл. 4). Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании количество мужчин моложе 30 лет было в два раза больше, чем женщин (соответственно 17,6 и 7,9 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атрофический гастрит является общепризнанным основным предраковым заболеванием желудка. Опыт неинвазивной диагностики атрофического гастрита в текущей терапевтической практике в условиях поликлинического отделения с помощью исследования комплекса биомаркеров, объединенных в тест-панель, демонстрирует высокую частоту выявления фундальной и антральной атрофии и необходимость более широкого использования «ГастроПанели» в медицинских и профилактических учреждениях.

Методология открывает новые возможности в профилактике и ранней диагностике рака желудка, позволяет идентифицировать (с высокой чувствительностью и специфичностью) пациентов с умеренно выраженной фундальной атрофией, прогрессия которой может быть остановлена успешной эрадикацией *H. pylori*, и пациентов с выраженным АГ, которые нуждаются в дальнейшем эндоскопическом обследовании с проведе-

Таблица 4

Содержание биомаркеров «ГастроПанели» в сыворотке крови пациентов в зависимости от пола

Биомаркер	Мужчины		Женщины		p
	$M \pm m$	Me (25–75 %)	$M \pm m$	Me (25–75 %)	
Пепсиноген I, мкг/л	108,2 $\pm$ 4,1	97,6 (69,6–135,3)	97,5 $\pm$ 2,8	83,2 (57,4–125,3)	0,005
Пепсиноген II, мкг/л	16,2 $\pm$ 0,9	11,2 (7,3–20,4)	16,5 $\pm$ 0,7	12,0 (6,7–22,3)	0,925
ПГІ/ПГІІ	9,2 $\pm$ 0,5	8,0 (4,8–11,3)	7,96 $\pm$ 0,2	7,2 (4,6–10,8)	0,053
Гастрин-17, пмоль/л	10,2 $\pm$ 0,9	4,7 (1,6–12,6)	13,9 $\pm$ 0,9	5,9 (2,2–15,8)	0,021

нием обязательной множественной биопсии для установления степени и стадии атрофического гастрита, а также профилактических вмешательств в зависимости от выявленных изменений. При таком подходе параллельно появляется возможность диагностики раннего рака желудка и его своевременного лечения. Кроме того, представленная неинвазивная технология показывает пути более рационального использования эндоскопической аппаратуры с переносом основной нагрузки с визуальной оценки состояния желудка на полноценное обследование (с выполнением мультифокальных биопсий и морфологическим анализом степени и стадии гастрита по современной системе «OLGA»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курилович С.А., Решетников О.В., Кротов С.А. и др. Синдром диспепсии: от изучения эпидемиологии к канцерпревенции // Бюл. СО РАМН. 2006. (4). 74–79.
2. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск, 2000. 71 с.
3. Пюреева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. и др. Значение сывороточных пепсиногенов и гастрина-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2005. (5). 48–51.
4. Agréus L., Storskrubb T., Aro P. et al. Clinical use of proton-pump inhibitors but not H₂-blockers or antacid/alginate raises the serum levels of amidated gastrin-17, pepsinogen I and pepsinogen II in a random adult population // Scand. J. Gastroenterol. 2009. 44. 564–570.
5. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up // Cancer Res. 1990. 50. 4737–4740.
6. Di Mario F., Moussa A.M., Caruana P. et al. ‘Serological biopsy’ in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. 2003. 38. 1223–1227.
7. Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C. et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma // Neoplasia. 2004. 6. 449–456.
8. Kuipers E.J., Uytendaele A.M., Peña A.S. et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis // Lancet. 1995. 345. 1525–1528.
9. Miki K., Fujishiro M., Kodashima S., Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population // Dig. Endosc. 2009. 21. 78–81.
10. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevets S.M. et al. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes // World J. Gastroenterol. 2004. 10. 3146–3150.
11. Sande N., Nikulin M., Nilsson I. et al. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with CagA+ *Helicobacter pylori* // Scand. J. Gastroenterol. 2001. 36. 928–933.
12. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // Int. J. Cancer. 1985. 35. 173–177.
13. Sipponen P., Vauhkonen M., Helske T. et al. Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett’s esophagus // World J. Gastroenterol. 2005. 11. 5988–5992.
14. Sipponen P., Ranta P., Helske T. et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. 2002. 37. 785–791.
15. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J. et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study // Scand. J. Gastroenterol. 2008. 43. 1448–1455.
16. Valle J., Valle J., Kekki M. et al. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study // Scand. J. Gastroenterol. 1996. 31. 546–550.
17. Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. 15. 885–891.
18. Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N. et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels // Int. J. Cancer. 2008. 123. 917–926.

THE EXPERIENCE OF THE NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ATROPHIC GASTRITIS IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

**Anna Vledimirovna BELKOVETS¹, Svetlana Arsentjevna KURILOVICH^{1,2},
Oleg Vadimovich RESHETNIKOV¹, Yulija Igorevna RAGINO¹,
Lilija Valerjevna SHCHERBAKOVA¹**

¹ *Institute of Internal Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Non-invasive diagnostics of atrophic gastritis as a main premalignant condition was carried out in 818 people which consistently applied to polyclinic on their own or according to the physician recommendation. «GastroPanel» sets for enzyme-linked immunoassay (Biohit, Finland), which allow measuring pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin 17, have been used. Experience of use of gastric atrophy biomarkers in the current clinical practice shows high frequency of detection of fundus and antral atrophy (totally not less than 40 % and the highest frequency — at the 50–69 years of age range).

Key words: atrophic gastritis, gastric cancer, GastroPanel, non-invasive diagnostics, pepsinogens, gastrin-17.

Belkovets A.V. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of gastroenterology,
e-mail: belkovets@gmx.de

Kurilovich S.A. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of gastroenterology,
head of gastroenterology course, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Reshetnikov O.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of gastroenterology,
e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Ragino Yu.I. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical-population
and preventive investigations of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: ragino@mail.ru

Shcherbakova L.V. – leading researcher of laboratory of clinical-population and preventive researches
of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: shcherbakova@iimed.ru