

ЧАСТОТЫ Met235Thr, Thr174Met ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА АНГИТЕНЗИНОГЕНА (AGT) и A1166C АЛЛЕЛИ РЕЦЕПТОРА I ТИПА ГЕНА АНГИТЕНЗИНОГЕНА-2 (AGT2R1) В ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ г. МАЙКОПА (РЕСПУБЛИКА АДЫГЕЯ)

Тугуз А.Р.¹, Агаджанян Н.А.², Лысенков С.П.³, Муженя Д.В.¹, Ожева Р.Ш.³, Анохина Е.Н.¹, Ашканова Т.М.⁴

¹ ФБГОУ ВПО «Адыгейский государственный университет» (АГУ), г. Майкоп.

² ГОУ «Российский университет дружбы народов» (РУДН), медицинский институт.

³ ГОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет» (МГТУ), г. Майкоп.

⁴ Адыгейская республиканская клиническая больница (АРКБ), 385000, г. Майкоп, e-mail: lab_genetic@mail.ru.

Частоты Met235Thr и Thr174Met полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT), A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1), ассоциированные с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в общей выборке здоровых жителей составляют соответственно 0,410; 0,175; 0,211. Распределение Met235Thr аллеля AGT в этнических популяциях адыгов и русских, проживающих в г. Майкопе (Республика Адыгея), достоверно различаются и значительно превышают аналогичные показатели для населения г. Ростова-на-Дону Ростовской области.

Ключевые слова: SNP (single nucleotide polymorphism), полиморфизмы генов ангиотензиногена и рецептора I типа ангиотензиногена 2; ассоциация с ССЗ; частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов гена AGT, A1166C аллели гена AGT2R1; население Республики Адыгея.

Met 235 Thr, Thr 174 Met frequencies of polymorphisms of AGT gene and A1166 C alleles of the first type receptor of AGT2R1 gene in ethnic groups of the population of Maikop (the Republik of Adygea)

Tuguz A.R.¹, Agadzhanyan N.A.², Lysenkov S.P.³, Ozheva R. Sh³, Muzhenja D.V.¹, Anohina E.N.¹, Ashkanova T.M.⁴

¹ FSEI HPE «Adygh State University» (ASU), Maikop.

² SEI «The Russian University of Friendship», Medical Institute.

³ SEI HPE «Maikop State Technological University» (MSTU), Maikop.

⁴ Adygh Republic Klinikal Hospital (ARCH), Maikop, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Met 235 Thr, Thr 174 Met frequencies of polymorphism of AGT gene and A1166C alleles of the first type receptor of AGT2R1 gene associated with the risks of heart and coronary diseases (HCD) among healthy population account for 0,410; 0,175; 0,211 accordingly. The distribution of Met235 Thr allele of AGT in ethnic groups of the Adyghs and Russians residing in Maikop differs and exceed the analogues in Rostov-on-Don of the Rostov Region.

Key words: SNP (single nucleotide polymorphism), polymorphisms of AGT genes and of the I type receptor of AGT-2; association with HCD; Met 235 Thr, Thr 174 Met frequencies of polymorphisms of AGT gene, A1166C alleles of AGT2R1 gene; population of the Republic of Adygea.

Болезни сердечно-сосудистой системы (БСС) – основная причина заболеваемости и смертности населения; в мире ежегодно от ССЗ умирает 17,5 млн человек. Россия занимает одно из первых мест среди развитых стран по заболеваемости ССЗ; число людей с впервые выявленными БСС с 2000 по 2009 г. возросло с 17,1 до 26,5 на 1000 населения. В 2009 г. зарегистрировано 3 761 000 человек с диагнозом ССЗ, установленным впервые. В Республике Адыгея (РА) заболеваемость БСС на протяжении последних пяти лет (2005–2009 гг.) держится на высоком уровне и составляет 311–395 чел. на 100 тыс. населения [8; 10].

ССЗ, по данным ВОЗ, обусловлены в основном образом жизни, состоянием медицинского обслуживания населения, экологическими и генетическими факторами [10].

Генетические факторы в развитии ССЗ могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике современных научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков (единичных нуклеотидных замен генов, SNP – single nucleotide polymorphism, с заменой одного нуклеотида на другой), повышающих риск развития заболеваний. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [9].

В этногеографических исследованиях, проведенных с 1990 по 2007 г., выявлены гены – маркеры ССЗ. Из 16 генов-кандидатов, обуславливающих ССЗ, научный и практический интерес представляют гены, вовлеченные в регуляцию артериального давления (АД): гены ангиотензиногена (AGT), рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1). В отдельных этнических группах населения мира полиморфизмы в определенных кодонах этих генов ассоциированы с риском развития и прогнозом исхода ССЗ [7; 9].

Ген AGT расположен на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Из 30 идентифицированных полиморфных сайтов (полиморфизмов) AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне (Met→Thr или Met235Thr; M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr→Met или Thr174Met; T174M); T1198C [9].

В качестве генетических маркеров ССЗ чаще всего используются Met235Thr и Thr174Met полиморфизмы AGT. Наличие одного или двух Т аллелей AGT(235) приводит к существенному повышению ангиотензина II (АТ II), поэтому M235T полиморфизм ассоциирован с артериальной гипертензией [5; 6].

Метаанализ в трех крупных этнических группах (европеоидной, монголоидной и негроидной) выявил ассоциацию M235T аллеля AGT с риском развития артериальной гипертензии (АГ) у европеоидов и коренных жителей Азии. Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурат Т.П. (2011 г.) установлена ассоциация M235T и T174M полиморфных вариантов AGT с ишемической болезнью сердца (ИБС) у русских г. Ростова-на-Дону Ростовской области (РО), входящей в состав Южного федерального округа (ЮФО) и сопредельной с Краснодарским краем [3].

В работах Калакуток З.Н., проведенных в Республике Адыгея в 2000–2002 гг., выявлена ассоциация T174M полиморфизма гена AGT с риском развития эссенциальной гипертензии (ЭГ) преимущественно у адыгов [1].

Ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) локализован в 3-й хромосоме (3q21_3q25). Из 4 основных видов рецепторов ангиотензина 2 наиболее значимым является рецептор ангиотензина I типа (AGT2R1), расположенный на эндотелии сосудов и опосредующий все основные эффекты ангиотензина II (АГ, которая сама по себе может привести к сердечной недостаточности или к инфаркту миокарда). Изменения экспрессии или структуры гена AGT2R1 в результате точечных мутаций (полиморфизмов) могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации элементов сосудистой стенки, окклюзии просвета сосуда, поэтому ген AGT2R1 рассматривается как один из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [7; 9].

Из 10 видов мутаций гена AGT2R1, затрагивающих в основном промоторный регион, наиболее изучена A1166C мутация AGT2R1. Замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в локусе 1166 (A1166C) сказывается на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов ангиотензина II. Высокая частота A1166C полиморфизма выявлена в европейской популяции у больных с артериальной гипертензией (АГ) и здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертонией. A1166C аллель AGT2R1 в китайской популяции ассоциирована с АГ [7].

Для некоторых народов не выявлено корреляции АГ и других ССЗ с A1166C полиморфизмом гена AGT2R1 [9].

Высокая частота A1166C аллеля AGT2R1 у жителей Европейской части России, Украины и достоверная связь этих мутаций с протромбическими изменениями гемостаза, которые приводят к инфаркту миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), подтверждается в работах российских и украинских ученых [4].

Исследованиями, проведенными в 2002 и 2010 гг., выявлена ассоциация Thr174Met и Met235Thr полиморфизмов гена AGT с риском развития ЭГ гипертензии и ССЗ у жителей Республики Адыгея. У 84% обследованных кардиологических больных и 63,6% доноров с наследственной отягощенностью по ССЗ обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель AGT. Все больные, гетерозиготные по 235 локусу гена AGT, имели различные варианты ИБС от нарушений ритма до ИМ, сопровождавшиеся гипертонической болезнью [2].

Цель работы: исследование распределения ассоциированных с ССЗ Met235Thr и Tre174Met полиморфизмов гена AGT, A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 AGT2R1 в подростковых группах населения Республики Адыгея.

Материалы и методы

Полиморфизмы генов исследованы методом SNP (single nucleotide polymorphism – единичные нуклеотидные замены) на тест-системах «SNP-экспресс» НПФ «Литех».

ДНК выделена из лейкоцитов стабилизированной ЭДТА цельной крови реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех») с последующей амплификацией на программируемом термостате Mj Mini («Био-Рад») с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех»). Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении с длиной волны 310 нм в трансиллюминаторе (Gel Doc XR, «Био-Рад») с помощью программы Quantity One.

Контингент обследованных лиц включал 115 неродственных здоровых доноров (50 юношей и 65 девушек), подобранных эмпирически из четырех этнических групп (табл. 1), проживающих в РА: адыгов (n=60), русских (n=32), армян (n=15), чеченцев (n=8) в возрасте от 14 до 29 лет (средний возраст $17,4 \pm 2,25$), без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ).

Таблица 1 – Распределение обследованных доноров по этническим группам

	Этнические группы обследованных подростков				
	адыги	русские	армяне	чеченцы	всего
Кол-во	60	32	15	8	115
%	52,2	27,8	13	7	
Юноши	28	10	7	5	50
Девушки	32	22	8	3	65

Для оценки значимости расхождения частот аллелей, генотипов пробандов использован χ^2 (кси-квадрат) и метод непараметрического точного критерия Фишера. Уровни значимости более 95% ($p < 0.05$) приняты как статистически достоверные.

Результаты исследований

1. Сердечно-сосудистая заболеваемость населения РА.

В структуре общей заболеваемости населения РА ССЗ занимают одно из ведущих мест. Незначительное снижение частоты БСК в 2009 г. по сравнению с 2008 г. отмечено в группах взрослых и подростков 15–17 лет. У детей до 14 лет частота ССЗ с 2008 по 2009 г., наоборот, возросла более чем в 2 раза [8].

Манифестация ССЗ в столь раннем возрасте может свидетельствовать о возрастании наследственных форм ССЗ, поэтому представлялось целесообразным исследовать частоты полиморфизмов генов, ассоциированных с БСК в подростковых и юношеских группах населения Республики Адыгея.

2. Частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков Республики Адыгея.

В соответствии с SNP-методом, полиморфные «мутантные» и нормальные аллели, генотипы по 235 и 174 позициям гена AGT и 1166 кодону рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) определены на основании интенсивности и сочетания полос ампликонов в «НОРМЕ» и «ПАТОЛОГИИ», трактуемые как нормальный гомозиготный (Ngom), гетерозиготный (Gt) и патологический гомозиготный (Pgom) генотипы (табл. 2).

Таблица 2 – Генотип AGT (235, 174), AGT2R1 (1166)

Исследуемый ген/кодон	Генотипы		
	нормальный гомозиготный (Norma)	гетерозиготный (Gt)	патологический гомозиготный (Pgom)
AGT (235)	Met235 Met (MM)	Met235Thr (MT)	Thr 235Thr (TT)
AGT (174)	Thr 174Thr (TT)	Thr 174Met (TM)	Met174 Met (MM)
AGT2R1 (1166)	A1166A (AA)	A1166C (AC)	C1166C (CC)

Распределение аллелей и генотипов по исследуемым локусам генов AGT (174, 235) и AGT2R1 (1166) в обследуемой популяции и этнических группах подростков и юношей г. Майкопа представлены в таблицах 3, 4, 5.

Таблица 3 – Частоты Met235 и 235Thr аллелей гена AGT235 и генотипов в обследованных популяциях

Аллели / генотипы	Этнические группы / частоты аллелей и генотипов					
Аллели AGT (235)	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	* $p > 0,05$
Met235	0,514	0,542*	0,437*	0,6	0,438	
235Thr	0,410	0,375*	0,473*	0,4	0,438	
Генотипы	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	** $p < 0,05$
Met235 Met (MM)	0,314	0,37**	0,25**	0,40	-	
Met235Thr (MT)	0,40	0,35**	0,38**	0,40	0,88	
Thr 235Thr (TT)	0,21	0,20**	0,29**	0,20	0,12	

У обследованных лиц, проживающих в г. Майкопе, выявлена высокая частота 235Thr полиморфизма гена AGT, ассоциированного с ССЗ. Фактические и теоретические частоты аллелей M235/235T в этнических группах адыгов (54,2 и 37,5 / 49,14 и 48,76), русских (43,7 и 47,3 / 42,56 и 42,24), проживающих в Республике Адыгея, статистически не различаются ($\chi^2 = 3,757953, p > 0,05$). Достоверные отличия ($p < 0,05$) выявлены в распределении M235M, M235T, T235T генотипов AGT235 в этих же популяциях пробандов ($\chi^2 = 81,8; p < 0,05$).

При сравнении частот Met235 и 235Thr аллелей гена AGT235 в популяциях этнических русских, проживающих в Ростове-на-Дону (0,776 и 0,224 – по данным Нгуен Тхи Чанг и Т.П. Шкурат), выявлены достоверные отличия от частот этих аллелей в популяции русских г. Майкопа РА ($\chi^2 = 24,366; p < 0,05$).

Таблица 4 – Частоты Thr174, 174Met аллелей и генотипов AGT174

Аллели / генотипы	Этнические группы / частоты аллелей и генотипов					
Аллели AGT (174)	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	* $p > 0,05$
Met174	0,825	0,830*	0,795*	0,865	0,810	
174Thr	0,175	0,170*	0,205*	0,135	0,190	

Генотипы	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	**
Thr 174Thr (ТТ)	0,68	0,72**	0,59**	0,73	0,62	p<0,05
Thr 174Met (ТМ)	0,29	0,22**	0,41**	0,27	0,38	
Met174Met (ММ)	0,03	0,06**	0**	0	0	

В общей выборке пробандов мутантная 174Met аллель AGT обнаруживается в 4-5 раз реже, чем «нормальная» Thr174, но в этнических популяциях адыгов и русских частоты Т174 и 174М аллелей AGT 174 достоверно не различаются ($\chi^2 = 0,402051$; $p > 0,05$). Статистически достоверные отличия выявлены в распределении ТТ, ТМ, ММ генотипов AGT 174 в этнических группах адыгов и русских ($\chi^2 = 27,8031$; $p < 0,05$).

Частоты Thr174 и 174Met аллелей гена AGT174 у жителей г. Майкопа не отличались от таковых для популяции русских г. Ростова-на-Дону (0,776 и 0,224), ($\chi^2 = 3,647162$; $p > 0,05$).

Таблица 5 – Частоты генотипов и А1166 и 1166С аллелей гена AGT2R1 (1166)

Аллели / генотипы	Этнические группы / частоты аллелей и генотипов					
Аллели AGT2R1 (1166)	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	*
A1166	0,805	0,812	0,800	0,765	0,810	p > 0,05
1166C	0,195	0,182	0,200	0,235	0,190	
Генотипы AGT2R1 (1166)	Все	адыги	русские	армяне	чеченцы	**
A1166A (AA)	0,66	0,67	0,69	0,53	0,62	p<0,05
A1166C (AC)	0,296	0,283**	0,22**	0,47	0,38	
C1166C (CC)	0,046	0,04**	0,09**	0	0	

«Нормальная» A1166 аллель гена AGT2R1 у жителей г. Майкопа выявляется в 4 раза чаще полиморфной 1166C (0,805 и 0,195).

Межэтнических различий в распределении A1166 и 1166C аллелей AGT2R1 не наблюдается ($\chi^2 = 0,091394$; $p > 0,05$). Частоты AA, AC, CC генотипов AGT2R1(1166) в четырех этнических группах пробандов достоверно различаются ($\chi^2 = 29,74788$; $p < 0,05$). Распространение 1166C полиморфизма гена AGT2R1 сопоставимо с частотой 174Met аллеля гена AGT.

Обсуждение

При исследовании трех наиболее распространенных в мире точечных мутаций генов ангиотензиногена и рецептора 1 типа ангиотензиногена II, относящихся к ангиотензин-рениновой системе, ассоциированных с развитием ССЗ, у населения г. Майкопа (Республика Адыгея) выявлена высокая частота мутаций преимущественно в 235 локусе гена ангиотензиногена (AGT), но не рецептора-1 ангиотензиногена II (AGT2R1) (рис. 1).

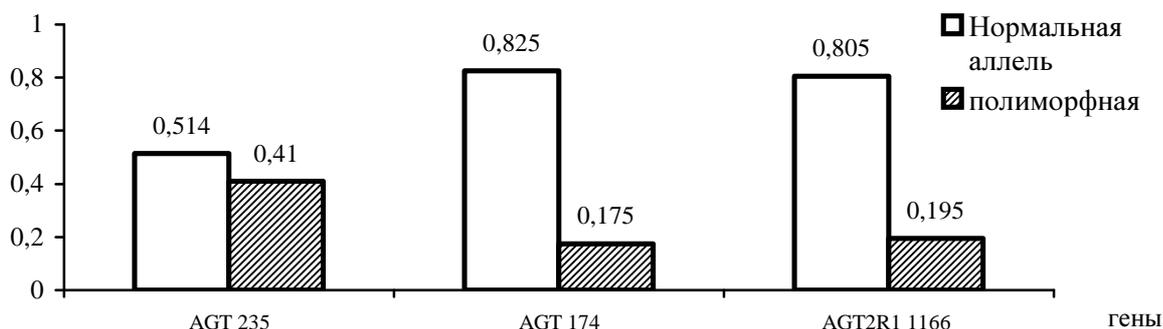


Рис. 1. Частоты нормальных / полиморфных аллелей генов AGT 235 (Met235/235Thr); AGT174 (Thr174/174Met) и AGT2RI (A1166/1166C) в обследованных группах населения Республики Адыгея

Полученные результаты согласуются с литературными данными по распределению 235Thr полиморфизма AGT в популяциях европейцев Франции, Великобритании, США, Норвегии, Германии [Tiret et al., 1995; Ludwig et al., 1997; Ludwig et al. 1997; Sethi et al., 2001; Ermis et al., 2002; Winkelmann et al., 1999]. Высокая распространенность 235Thr полиморфизма гена AGT, ассоциированного с БСК может обуславливать и наблюдаемый в 2009 г. по Республике Адыгея рост ССЗ у детей до 14 лет.

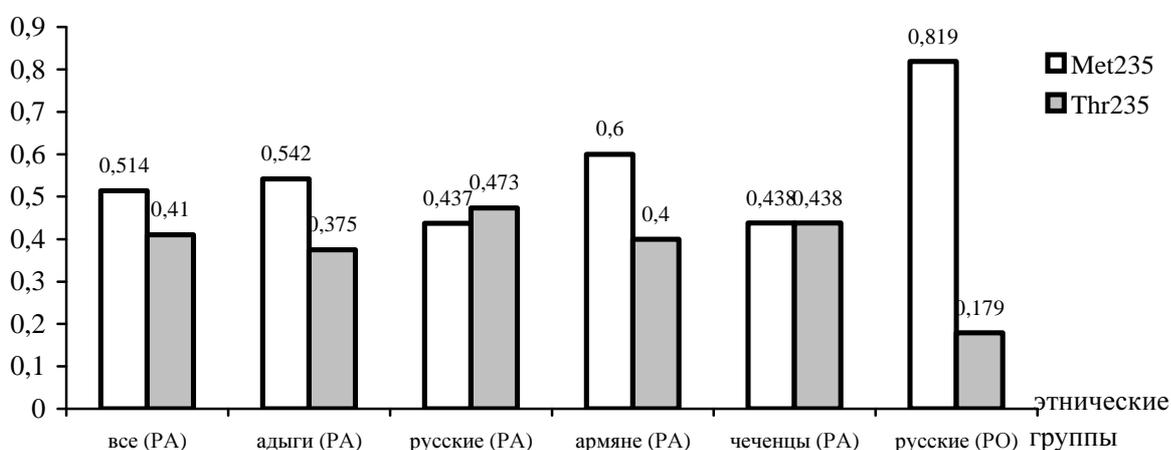


Рис. 2. Частоты Met235 и Thr235 аллелей AGT в этнических группах адыгов, русских, армян, чеченцев Республики Адыгея (РА) и русских Ростовской области (РО).

При сравнении частот Met235 и Thr235 аллелей AGT235 в этнических группах обследованных подростков Республики Адыгея и в популяции русских г. Ростова-на-Дону Ростовской области (РО), по данным Нгуен Тхи Чанг и Т. П. Шкурат, можно отметить значительные различия по распределению Thr235 полиморфизмов AGT в популяциях людей, проживающих в двух регионах ЮФО России (рис. 2) [3].

Частота Thr235 полиморфизма гена AGT в популяции русских РО достоверно ниже, чем в популяции русских г. Майкопа (РА). Различия по частотам Met235 и Thr235 аллелей гена AGT в обследованных этнических группах населения Республики Адыгея менее выражены, чем в этнических группах русских, проживающих в двух регионах ЮФО: г. Майкопе (Республика Адыгея) и г. Ростове-на-Дону (Ростовская область). Наблюдаемое превышение внутриэтнических различий над межэтническими по частоте точечных мутаций исследуемых

генов может быть обусловлено влиянием экологических факторов, обладающих повышенной мутагенной активностью.

В отличие от 235, в 174 локусе гена AGT частота Thr174 нормальной аллели достоверно выше, чем 174Met полиморфизма, но не выявлено ни меж- ни внутриэтнических различий в обследованных группах населения г. Майкопа и г. Ростова-на-Дону. Ретроспективный анализ частот аллелей AGT174, полученных в 2002 г., в сравнении с нашими данными (2010–2011 гг.), в популяциях русских и адыгов Республики Адыгея выявил тенденцию к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT (рис. 3) [1].

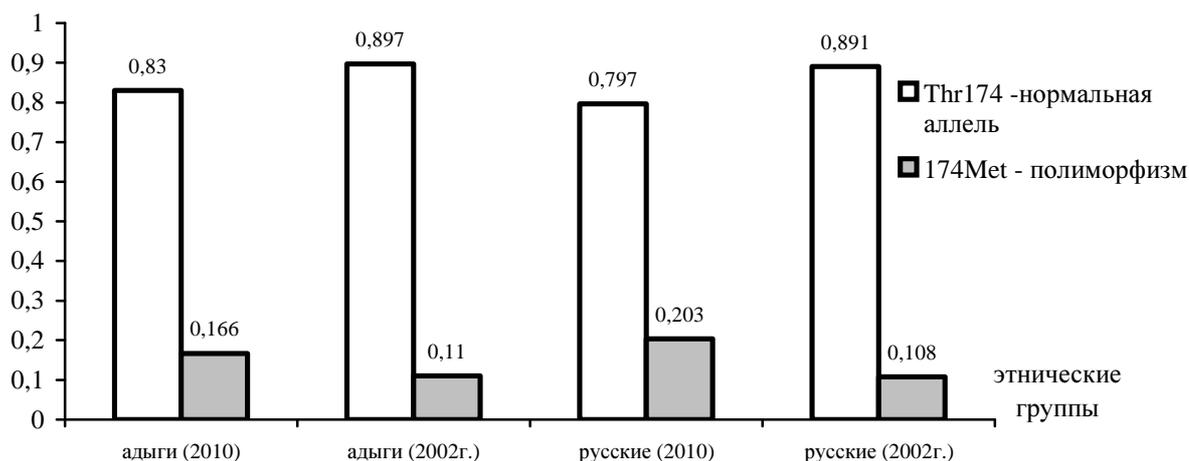


Рис. 3. Частоты Thr174 и 174Met аллелей AGT 174 в популяциях адыгов и русских Республики Адыгея в 2002 г. (Калакуток З.Н.) и 2010–2011 гг. (Тугуз А.Р. и др.)

Полученные результаты требуют широкомасштабных эколого-генетических исследований по выявлению мутагенных факторов внешней среды в Республике Адыгея.

Выводы

1. Из трех наиболее распространенных точечных мутаций генов ангиотензиногена (AGT 174 и 235), рецептора-1 ангиотензиногена II (AGT2R1), ассоциированных с развитием ССЗ, наиболее высокая частота полиморфизмов выявлена в 235 локусе гена AGT.
2. В обследованных группах населения г. Майкопа выявлена высокая частота Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена, ассоциированного с риском развития ССЗ. Достоверные отличия ($p < 0,05$) выявлены в распределении $M235M$, $M235T$, $T235T$ генотипов AGT235 в популяциях адыгов и русских ($\chi^2 = 81,8$; $p < 0,05$).
3. Внутрипопуляционные различия по частоте Thr235 полиморфизма гена AGT у этнических русских, проживающих в двух регионах Южного Федерального округа (Ростовской области и Республике Адыгея), статистически значимы, что может быть обусловлено влиянием абиотических факторов среды обитания.

4. За период с 2000–2002 по 2010–2011 гг. отмечена тенденция к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT в популяциях русских и адыгов, проживающих в Республике Адыгея.

Список литературы

1. Калакуток З.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертензии у адыгов и русских: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002.
2. Муженя Д.В. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена 2 (AGT2 RI) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея. / Д.В. Муженя [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2010. – В. 3. – № 67. – С. 125–134.
3. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Т.Ч. Нгуен, Т.П. Шкурат // Эпидемиология. – 2010. – Т. 11. – С. 114–121.
4. Целуйко В.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда / В.И. Целуйко, Е.И. Попова // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 47–53.
5. Kanat O. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2005. – № 13. – P. 153–156.
6. Sethi A.A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. – 2003. – № 6. – P. 102–111.
7. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers / M.R. Weir // Current Hypertension Reports. – 2002. – № 4. – P. 333–335.
8. Управление Роспотребнадзора по Республике Адыгея [Электронный ресурс]. URL: <http://01.rosпотребнадзор.ru> (дата обращения: 17.06.11).
9. HuGE Navigator [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/geneProspectorStartPage.do> (дата обращения: 5.10.10).
10. WHO Global InfoBase [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/infobase/Index.aspx> (дата обращения: 8.5.10).

Рецензенты:

Даутов Ю.Ю., д.м.н., профессор, директор ООО «Центр Здоровья», г. Майкоп.

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, директор НИИ биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа получена 22.08.2011