

УДК 614.253.81:616-089

МЕХАНИЗМЫ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ЧАСТЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Л.В.Кравченко, М.А.Левкович

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, Россия

© Л.В.Кравченко, М.А.Левкович, 2017 г.

Цель исследования — оценить изменения содержания в периферической крови активированных лимфоцитов с маркерами костимуляции (CD28, CD40) у детей в возрасте трех месяцев, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности, для прогноза у них частых острых респираторно-вирусных инфекций на первом году жизни. Материалы и методы. Обследовано 69 детей первого года жизни, перенесших тяжелую форму цитомегаловирусной инфекции в периоде новорожденности. В первую группу вошли 54 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией тяжелой формы. Группу контроля составили 15 условно здоровых новорожденных. В основной группе обследуемых детей были выделены 2 подгруппы. Дети с частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями на первом году жизни — 30 человек. Дети с отсутствием эпизодов острых респираторно-вирусных инфекций на первом году жизни — 24 человека. Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли на проточном лазерном цитофлуориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD28, CD40, CD3+CD28+, CD3–CD28+, CD3+CD28–, CD20+CD40+ на установке Immunotest (Франция). Результаты. У всех детей в сыворотке крови при цитомегаловирусной инфекции, по сравнению с контрольной группой, имело место значительное повышение содержания CD20 и CD20+CD40+, что позволило использовать эти показатели в качестве критерия формирования тяжелой формы болезни. Проведенный анализ многомерных нелинейных зависимостей позволяет перейти от одновременного рассмотрения нескольких переменных к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп. В результате процедуры отсеивания из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были обнаружены статистически значимые различия, что дало возможность вывести формулу зависимости прогноза частых острых респираторно-вирусных инфекций на первом году жизни у детей с цитомегаловирусной инфекцией. Заключение. Статистически значимыми для прогноза частых острых респираторно-вирусных инфекций являются показатели уровней В-лимфоцитов (CD20) и В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD20+CD40+.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, В-лимфоциты.

MECHANISMS OF IMMUNOSUPPRESSION UPON FREQUENT ACUTE VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS IN INFANTS AFTER NEONATAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

L.V.Kravchenko, M.A.Levkovich

The Rostov scientific research institute of obstetrics and pediatrics», Russia

Study objectives: To assess differential peripheral blood lymphocyte counts in infants three months of age who passed neonatal CMV infection. To examine the usability of the results for predicting frequent acute viral respiratory infections (AVRI) in the first year of life. Materials and methods: The study group included 69 infants of whom 54 passed severe neonatal CMV infection, and 15 were healthy according to conventional criteria. Among the 54 children, 30 suffered from frequent AVRI and 24 had no AVRI during the first year of life. CD markers were determined using flow cytometry with a Beckman Coulter Epics XL II instrument. The following antibodies, which were purchased from Immunotest (France), were used: CD3, CD28, CD20, and CD40. Results: In all children after CMV infections in comparison with those who had no CMV infection, CD20+ and CD20+CD40+ cell counts were increased.

Key words: neonates, cytomegalovirus, B-lymphocytes.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-34-38>

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное вирусное заболевание, которое поражает преимущественно детей первых трех лет жизни, характеризуется многообразием клинических проявлений [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3 до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев ЦМВИ [3, 4]. Врожденная ЦМВИ является наиболее частой причиной пороков развития у детей [5, 6], которые могут быть как ранними, выявляемыми с первых дней жизни (тяжелые органые поражения), так и поздними, регистрируемыми в возрасте 2–5 лет, протекающими с нарушением слуха (у 25%), зрения (у 8–15%) и патологией почек [7–9].

Рассмотрение персистирующей цитомегаловирусной инфекции как фона, определяющего заболеваемость детей раннего возраста частыми инфекциями органов дыхания, является актуальной задачей здравоохранения. Имеются данные о том, что в группе часто болеющих детей в 51,7% случаев регистрируются вирусно-бактериальные ассоциации. Более чем у половины больных выявляется герпесвирусная инфекция в различных сочетаниях [10–12]. Актуальность проблемы ЦМВИ тесно связана с тем, что особенно тяжело она протекает у новорожденных и иммунокомпрометированных пациентов, нередко становясь причиной летального исхода. Медицинские аспекты изучения ЦМВИ высоко актуальны вследствие их взаимосвязи с такими социально-значимыми проблемами, как патология беременности, врожденные инфекционные поражения, химиотерапия онкологических заболеваний, трансплантация органов, инфицирование вирусом иммунодефицита человека [13–16]. Данные ряда исследований свидетельствуют об этиологической значимости внутриклеточных персистирующих возбудителей в формировании сдвигов в системе адаптации часто болеющих детей (ЧБД). Известные данные об изменениях иммунного статуса у ЧБД позволяют трактовать эти изменения как состояние транзиторной вторичной функциональной несостоятельности иммунной системы [17, 18]. Однако Т-клеточный ответ на ЦМВИ, особенно при суперинфекции, значительно снижается, как и его специфичность [19].

При взаимодействии антигенпредставляющей клетки с Т-хелперами при Т–В-кооперации имеется двусторонняя направленность сигналов, одна-

ко преобладающее направление их в этом случае от Т- к В-клетке, поскольку при этом активируется В-лимфоцит. В осуществлении такого типа кооперации основная роль принадлежит взаимодействию двух пар молекул: CD40 В-клеток и CD40L [20]. Хотя В-клетки рассматриваются в первую очередь как антителопродуцирующие, они выполняют также важную роль в презентации антигенов Т-клеткам. В-клетки осуществляют эту функцию, в отличие от обычных антигенпредставляющих клеток, даже при очень низком содержании антигена в организме. Активация В-клеток обусловлена участием костимулирующих сигналов, возникающих в результате взаимодействия CD40–CD40L.

Цель. Оценить изменения содержания в периферической крови активированных лимфоцитов с маркерами костимуляции (CD28, CD40) у детей в возрасте трех месяцев, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности, для прогноза у них частых острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) на первом году жизни.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 69 детей первого года жизни, перенесших тяжелую форму ЦМВИ в периоде новорожденности.

Были сформированы две группы обследуемых детей: основную группу (54 ребенка) составили дети с ЦМВИ в тяжелой форме. Контрольную группу составили 15 условно здоровых детей обоего пола в возрасте до одного месяца без герпесвирусной инфекции.

В основной группе обследуемых детей были выделены две подгруппы:

1. Дети с частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями на первом году жизни — 30 человек.
2. Дети с отсутствием эпизодов ОРВИ на первом году жизни — 24 человека.

У всех детей было проведено исследование фенотипического состава лимфоцитов в возрасте трех месяцев.

Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли на проточном лазерном цитофлуориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD28, CD40, CD3+CD28+, CD3–CD28+, CD3+CD28–, CD20+CD40+ фирмы Immunotech (Франция).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica, вер-

сия 6. В связи с тем, что распределение данных не подчинялось нормальному закону, для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия сравниваемых величин признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

Результаты и их обсуждение. У детей с тяжелой формой ЦМВИ отмечалось достоверное ($p < 0,04$) снижение относительного количества активированных клеток с маркерами активации CD3+CD28+ (таблица) на фоне достоверного снижения относительного и абсолютного количества CD28 ($p < 0,0002$) соответственно в сравнении с детьми контрольной группы. Наряду с этим достоверно возросло относительное и абсолютное количество CD3+CD28-. Уровень CD20 и CD20+CD40+ у детей с тяжелой формой ЦМВИ регистрировался достоверно выше, чем в контрольной группе.

При катамнестическом наблюдении в течение первого года жизни за детьми, перенесшими в период новорожденности цитомегаловирусную инфекцию, обращала на себя внимание высокая заболеваемость ОРВИ. Частые ОРВИ отмечались в группе детей с тяжелой формой ЦМВИ в 46,3% случаев. Дети в этой группе расценивались нами как условно часто болеющие, так как эпизоды острых респираторно-вирусных инфекций имели место не более 4–5 раз в год, их индекс резистентности составлял 0,33–0,49 [5].

Нами проведен анализ многомерных нелинейных зависимостей, позволяющий перейти от одновременного рассмотрения нескольких переменных к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

В результате процедуры отсеивания из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были обнаружены статистически значимые различия, что дало возможность вывести формулу зависимости прогноза частых ОРВИ на первом году жизни у детей с ЦМВИ.

В общем виде формула зависимости прогноза частых ОРВИ на первом году жизни у детей с цитомегаловирусной инфекцией от показателей CD20,

Таблица

Фенотипический состав лимфоцитов у новорожденных с тяжелой формой цитомегаловирусной инфекции

Группы	ЦМВИ (тяжелая форма) (n=54)						Контрольная группа (n=15)		Достоверность различий показателей от контрольной группы в возрасте 1 месяца		
	1 месяц		3 месяца		10 ⁹ /л		10 ⁹ /л		%		
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	
Срок обследования											
CD3 (%)	66,00 (61,05–74,60)*	3,90 (2,41–5,15)	69,10 (61,55–73,70)	3,26 (2,77–4,14)	80,50 (70,20–87,90)	3,16 (2,70–3,25)	0,002	0,001			
CD20 (%)	18,55 (10,00–25,93)	0,82 (0,29–1,24)	18,55 (10,00–25,93)	0,82 (0,29–1,24)	6,01 (3,50–11,60)	0,24 (0,11–0,39)	0,0001	0,0001			
CD3+CD28+ (%)	50,55 (46,80–60,20)	2,79 (1,70–3,75)	54,20 (27,15–60,20)	1,88 (1,21–3,39)	68,10 (42,05–85,50)	2,93 (1,38–3,17)	0,04	0,46			
CD3–CD28+ (%)	2,01 (0,34–5,40)*	0,13 (0,02–0,35)	1,80 (0,40–9,20)	0,10 (0,02–0,70)	4,20 (2,40–8,70)	0,22 (0,09–0,66)	0,28	0,16			
CD3+CD28- (%)	6,70 (2,87–22,45)	0,49 (0,15–1,41)	6,65 (1,75–14,05)	0,31 (0,08–1,11)	3,10 (1,50–7,80)	0,012 (0,04–0,22)	0,01	0,0001			
CD20+CD40+ (%)	18,20 (10,60–27,95)*	0,85 (0,52–1,24)	16,00 (3,80–27,20)	0,75 (0,21–1,58)	5,90 (3,15–11,45)	0,22 (0,11–0,38)	0,0001	0,0001			
CD28 (%)	1,70 (0,64–3,45)*	0,09 (0,03–0,18)	1,6 (0,20–2,80)	0,07 (0,01–0,15)	3,70 (2,25–6,60)	0,15 (0,09–0,24)	0,0002	0,001			
CD40 (%)	0,90 (0,26–1,56)*	0,05 (0,02–0,11)	0,80 (0,21–1,90)	0,04 (0,01–0,14)	1,27 (0,30–5,80)	0,06 (0,01–0,22)	0,006	0,005			

* — В скобках даны значения 1–3 квартиля.

CD3+CD28-, CD20+CD40+, полученных в течение 3 месяцев, выглядела следующим образом.

Если выполняется неравенство:

$$0,0188 \times CD3 + CD28 - \leq CD20 + CD40 + \\ < 0,0188 \times CD3 + CD28 - + 1,1326 \times CD20,$$

то расчет ведется по формуле: $0,0242 \times CD20$.

При значении предсказывающего выражения больше чем 0,4852, ребенка относим в группу ЧБД, при значении меньше 0,4852 — вероятность частых ОРВИ минимальна. Если неравенство не выполняется, то ребенок относится в группу ЧБД. Достоверность метода составила — $p < 0,000001$. Чувствительность — 84%, специфичность — 70%. Прогностическая ценность положительного результата составила 2,8, отрицательного результата — 4,4.

При ЦМВИ в тяжелой форме имели место высокий уровень абсолютного и относительного количества клеток без маркеров активации CD3+CD28- и более выраженное снижение числа клеток с маркерами CD3+CD28+, через которые проводятся в клетку костимулирующие сигналы, необходимые для активации Т-хелперов, что вызвало угнетение клеточного звена иммунитета на внедрение патогена. Это и стало одной из причин проявления ЦМВИ в тяжелой форме у обследуемых пациентов.

Исключение популяции Т-лимфоцитов и ее основных субпопуляций, участвующих в иммунном ответе, и формулирование заключения о прогнозе частых ОРВИ у детей на первом году жизни после перенесенной ЦМВИ на основе показателей CD20,

CD3+CD28- и CD20+CD40+ подтверждает следующее мнение: чтобы распознавание антигенов антителами было действенным и приводило к развитию иммунного ответа, необходимы прямые контакты клеток [20]. В результате проведенного анализа нами было доказано, что статистически значимыми для прогноза частых ОРВИ являются показатели уровней В-лимфоцитов (CD20) и В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD20+CD40+. Показатели уровня Т-лимфоцитов, в том числе с рецепторами активации CD3+CD28+, в сыворотке крови у детей были исключены (как статистически незначимые) из формулы прогноза частых ОРВИ на первом году жизни.

Заключение. Изменение содержания растворимых молекул CD20 и CD20+CD40+ в сыворотке крови у детей с цитомегаловирусной инфекцией позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров тяжести ЦМВИ.

Несмотря на доказанные изменения в клеточном звене иммунитета у детей, перенесших ЦМВИ в первые три месяца жизни, более значимым в прогнозе частых ОРВИ является иммунный дисбаланс в гуморальном, а не клеточном звене иммунитета. Причем обнаруживается, что для включения в В-лимфоцитах процессов пролиферации, дифференцировки и переключения классов иммуноглобулинов необходим сигнал, передаваемый в В-лимфоцит через молекулу CD40. Основная роль в этом отводится молекуле костимуляции — CD20+CD40+ — источнику контактного сигнала от Т- к В-клетке.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савенкова М.С., Абдуллаев А.К., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя // Детские инфекции. 2009. Т. 8, № 4. С. 27–34. [Savenkova M.S., Abdullaev A.K., Afanasyeva A.A., Minasyan V.S., Tyurkina S.I. Often ill children: an etiology and treatment 20 years later. *Children's Infections*, 2009, T. 8, No. 4, pp. 27–34 (In Russ.)].
2. Волчкова Е.В., Алленов М.Н. Цитомегаловирусная инфекция. В помощь практическому врачу. М.: Рош-Москва, 2013. 44 с. [Volchkova E.V., Allenov M.N. Cytomegaloviral infection. For the aid to the practical doctor. *Moscow: Roche Moscow*, 2013, 44 p. (In Russ.)].
3. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // Здоровье ребенка. 2015. № 4 (64). С. 11–18. [Yulish E.I. A Cytomegaloviral infection at children: approaches to treatment at various course of infectious process. *Health of the Child*, 2015, No. 4 (64), pp. 11–18 (In Russ.)].
4. Cunha V.A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2010, Vol. 24, No. 1, pp. 147–158.
5. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // Вестник соврем. клин. медицины. 2013. Т. 6. № 1. С. 31–33. [Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Clinical «masks» of a congenital Cytomegaloviral infection at children. *Herald of Modern Clinical Medicine*, 2013, Vol. 6, No. 1, pp. 31–33 (In Russ.)].
6. Краснов А.В., Кожевина Г.И., Кулагина О.И., Черных М.В. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации для практических врачей, интернов и студентов медицинских вузов. Кемерово: Мосполиграф, 2013. 44 с. [Krasnov A.V., Kozhevina G.I., Kulagina O.I., Chernykh M.V. Cytomegaloviral infection. Methodical recommendations for practical doctors, interns and students of medical universities. *Kemerovo: Mospoligraf*, 2013, 44 p. (In Russ.)].

- Chernykh M.V. Cytomegaloviral infection. Methodical recommendations for practical doctors, interns and students of medical schools. *Kemerovo: Mospolygraph, 2013, 44 p. (In Russ.)*.
7. Краснов В.В., Обрядина А.П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // *Практ. медицина*. 2012. № 7 (62). С. 137–139. [Krasnov V.V., Obryadina A.P. The clinical laboratory characteristic of a Cytomegaloviral infection at children. *Practical Medicine, 2012, No. 7 (62), pp. 137–139 (In Russ.)*].
 8. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра. В помощь врачу*. 2009. № 5. С. 5–12. [Yatsyk G.V., Odinaeva N.D., Belyaeva I.A. Cytomegaloviral infection. Practice of the pediatrician. *Practice of a Pediatrician. To Help the Doctor, 2009, No. 5, pp. 5–12 (In Russ.)*].
 9. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Пороки развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12100> (accessed May 20, 2017) (In Russ.)].
 10. Шкарин В.В., Сергеева А.В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей // *Детские инфекции*. 2017. Т. 16, № 1. С. 51–56. [Shkarin V.V., Sergeyeva A.V. Epidemiological and clinical features of the combined respiratory infections at children. *Children's Infections, 2017, Vol. 16, No. 1, pp. 51–56 (In Russ.)*].
 11. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. [Romantsov M.G., Yerшов F.I. Often ill children: the modern pharmacotherapy. Moscow: GOETAR-Media, 2009, 352 p. (In Russ.)].
 12. Кравченко Л.В. Клинико-патогенетические аспекты герпесвирусных инфекций у детей первых месяцев жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. 43 с. [Kravchenko L.V. Clinical and pathogenetic aspects of herpesvirus infections in children during the first months of life. *Extended abstract of Doctor's thesis. Rostov-on-Don, 2009, 43 p. (In Russ.)*].
 13. Кравченко Л.В., Афонин А.А. Способ прогнозирования генерализованной формы герпесвирусной инфекции у детей первых месяцев жизни: Патент на изобретение № 2341797 от 20.12.2008. [Kravchenko L.V., Afonin A.A. A method of predicting a generalized form of the herpes simplex virus in children first months of life. *Pat. Rus. Fed. No. 2341797, Publ. 20.12.2008 (In Russ.)*].
 14. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17, № 1. С. 12–17. [Balmasova I.P., Sepiashvili R.I. Tsitomegalovirus and natural killers: new approaches to a problem. *Allergology and Immunology, 2016, Vol. 17, No. 1, pp. 12–17 (In Russ.)*].
 15. Jean Beltran P.M., Cristea I.M. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Rev. Proteomics, 2014, No. 11 (6), pp. 697–711*.
 16. Кос В., Bircan H.Y., Altaner S., Cinar O., Ozcelik U., Yavuz A., Kemik O. Massive alimentary tract bleeding due to cytomegalovirus infection in an elderly patient. *Infect. Dis. Rep., 2014, No. 6 (3), pp. 5512*.
 17. Чернявский О.Б., Абрамова И.В., Полянчикова О.Л. Внутритробные инфекции у новорожденных, факторы риска // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009. № 1. С. 88. [Chernyavsky O.B., Abramova I.V., Polyanchikova O.L. Fetal infections at newborns, risk factors. *The Russian Messenger of Perinatology and Pediatrics, 2009, No. 1, pp. 88 (In Russ.)*].
 18. Кравченко Л.В., Афонин А.А., Левкович М.А., Демидова М.В., Левкович А.Ю. Маркеры активации и апоптоза при частых ОРВИ у детей, перенесших ЦМВИ в первые два месяца жизни // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2. Ч. 2. С. 155–156. [Kravchenko L.V., Afonin A.A., Levkovich M.A., Demidov M.V., Levkovich A.Yu. Markers of activation and an apoptosis at frequent SARS at the children who transferred TsMVI to the first two months of life. *The Russian Allergologicheskyy Journal, 2013, No. 2, pp. 155–156 (In Russ.)*].
 19. Duppach J., Francois S., Joedicke J.J., Dittmer U., Kraft A.R. Expanded regulatory T cells in chronically friend retrovirusinfected mice suppress immunity to a murine cytomegalovirus superinfection. *J. Virol., 2014, No. 88 (23), pp. 13892–13896*.
 20. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology. M: GEOTAR-Media, 2010, 752 p. (In Russ.)].

Статья поступила 30.05.2017 г.

Контактная информация: Кравченко Лариса Вахтанговна, e-mail: larakra@list.ru

Коллектив авторов:

Кравченко Лариса Вахтанговна — д.м.н., в.н.с. отдела педиатрии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, e-mail: larakra@list.ru;

Левкович Марина Аркадьевна — д.м.н., г.н.с. отдела медико-биологических проблем ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, (863) 232-18-40, e-mail: Secretary@niiar.ru.