

УДК 574.24:612.111.1/.117:618.2(571.61/.62)

DOI: 10.12737/article_5c1267aba61dd6.59280690

ОЦЕНКА СЕЗОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕННОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫХ РАЙОНАХ ПРИАМУРЬЯ**С.В.Супрун, Н.И.Кудерова, О.Н.Морозова, Е.Н.Супрун, О.А.Лебедько, О.И.Галынт***Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания – Научно исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения сезонных влияний на энергообеспеченность иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) у беременных женщин, проживающих в различных условиях Приамурья, и обоснования дополнительных методов диагностики, профилактики и лечения выявленных нарушений было проведено исследование мембранного потенциала митохондрий (МПМ) методом проточной лазерной цитометрии у 198 пациенток. Проанализированы данные различных типов ИКК (лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов) на ранних сроках гестации наблюдаемых в женских консультациях беременных, проживающих в городских (г. Хабаровск) и сельских (Еврейская Автономная область) условиях Приамурья. Сформированы 8 групп по сезонам (зима, весна, лето, осень) и месту жительства. Полученные результаты комплексного обследования свидетельствуют о некоторых особенностях внутриклеточных биоэнергетических процессов ИКК в зависимости от экологических условий проживания в разные сезонные периоды. Для городской местности характерно достоверное увеличение лимфоцитов со сниженным МПМ клеток, более выраженное в зимний период и тенденция к увеличению доли моноцитов со снижением МПМ в весенне-летний сезон. Состояние снижения энергообеспеченности ИКК у сельских жительниц достоверно различается за счет гранулоцитов во все представленные периоды года, сочетаний различных типов ИКК зимой и тенденцией к увеличению числа одновременно всех ИКК со сниженным МПМ. Количество ИКК с оптимальным уровнем МПМ в условиях города отмечено у беременных в осенний период (23,3%), в сельской местности – в летний период (57,1%). Таким образом, проведенные исследования показали необходимость расширения спектра методов диагностики для формирования групп риска осложнений беременности. Определение субстратно-энергетической ценности в клетках иммунной системы является показанием к проведению индивидуального подбора комплексных витаминно-минеральных препаратов с учетом сезонных изменений. Исследования МПМ позволяют контролировать динамику и проводить оценку эффективности профилактических и лечебных назначений.

Ключевые слова: мембранный потенциал митохондрий, иммунокомпетентные клетки крови, бере-

менные женщины, экологическая оценка, энергообеспеченность.

SUMMARY**ASSESSMENT OF SEASONAL CHANGES IN ENERGY SUPPLY OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS IN PREGNANT WOMEN FROM DIFFERENT AREAS OF THE AMUR REGION****S.V.Suprun, N.I.Kuderova, O.N.Morozova, E.N.Suprun, O.A.Lebed'ko, O.I.Galyant***Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

In order to study the seasonal effects on the energy supply of immunocompetent blood cells (IBC) in pregnant women living in different conditions of the Amur region, and to substantiate additional methods of diagnosis, prevention and treatment of the identified disorders, a study of the mitochondrial membrane potential (MMP) by flow laser cytometry was conducted in 198 subjects. The data of different types of IBC (lymphocytes, granulocytes and monocytes) at early gestation of women living in urban (Khabarovsk) and rural (Jewish Autonomous region) areas of the Amur region were analyzed. Eight (8) groups were formed according to seasons: winter, spring, summer and autumn. The results of a comprehensive survey indicate some features of intracellular bioenergy processes of IBC depending on the environmental conditions in different seasonal periods. Conditions of women from urban areas are characterized by a significant increase in lymphocytes with reduced MMP which was more pronounced in winter, and by a tendency to increase monocytes in spring-and-summer season. The state of low energy supply of IBC in rural residents differs significantly by means of granulocytes in all presented periods of a year, combinations of various types of IBC in winters and tendency to simultaneous increase in the number of all IBCs with the reduced MMP. The number of IBC with optimal MMP content in urban environment was observed in pregnant women in autumn (23.3%), in rural areas in summer (57.1%). Thus, the study has shown the need to expand the range of diagnostic methods for the formation of pregnancy complications risk groups. Determination of the substrate-energy value in the cells of the immune system is an indication for the individual

selection of complex vitamin and mineral medications taking into account seasonal changes. MMP studies allow to monitor the dynamics and evaluate the effectiveness of preventive and therapeutic prescriptions.

Key words: mitochondrial membrane potential, immunocompetent blood cells, pregnant women, environmental assessment, energy supply.

Основным производителем энергии в клетках являются митохондрии – важнейшие внутриклеточные органеллы, функционально обеспечивающие работу всех систем жизнедеятельности [5]. Митохондрии участвуют в катаболических и анаболических процессах, продуцируют макроэргические соединения, регулируют кальциевый гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие клетки, генерацию активных форм кислорода, биотрансформацию ксенобиотиков, апоптоз [6, 7, 8, 10, 12]. Нарушение функций митохондрий не только приводит к дефициту АТФ, но и прямо или косвенно дезорганизует обмен веществ [11, 16, 17]. Изменение жизнедеятельности митохондрий относят к митохондриальной дисфункции [13]. Исходя из этого, своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит разработать меры профилактики развития патологических процессов и оптимизировать терапию различных заболеваний [11, 16, 17].

Физиологическое течение беременности обеспечивается координированной работой ряда органов и систем, в том числе иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) [2, 3]. Известно, что существенную роль в развитии митохондриальных заболеваний как приобретённого, так и врожденного характера, играет дисбаланс клеточного энергообмена, как важное патогенетическое звено формирования патологических состояний, что у женщин в период гестации проявляется в виде осложненного течения беременности [2]. Учитывая выявленный иммунный дефицит населения Сибири и Дальнего Востока [1], можно предположить снижение энергообеспеченности ИКК в организме женщин более выраженный в период беременности и его влияние на формирование плода.

Факторы внешней среды, в том числе и метеорологические, имеют непосредственное отношение к обеспечению жизнедеятельности и здоровью людей [14]. Физиологическое воздействие на человека оказывают резкие суточные, сезонные колебания температуры, влажности воздуха, атмосферного давления, скорости ветра, и др., которые влекут изменение обменных процессов, протекающих в клетках, формируя ответную, зачастую, дизадаптационную реакцию в иммуно-метаболических показателях крови [14]. Известно, что у беременных женщин наблюдается и метеозависимость – повышенная чувствительность к погодным явлениям. Хотя метеопатия встречается и на фоне хронических заболеваний, или ослабленного иммунитета, во время беременности это явление требует особого внимания, так как последствия метеозависимости могут сказаться самым непредсказуемым образом на будущем ребёнке и на самой беременной [9].

Цель настоящего исследования заключалась в вы-

явлении сезонных изменений энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток у беременных женщин, проживающих в различных условиях Приамурья для обоснования дополнительных методов диагностики и лечебно-профилактической коррекции.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели был проведен сравнительный анализ результатов определения мембранного потенциала митохондрий (МПМ) при комплексном обследовании 198 беременных женщин Приамурья на ранних сроках гестации, проживающих в городских (г. Хабаровск, n=144) и сельских условиях (Еврейская Автономная область, n=82). Городское население обследовалось в женской консультации при первом обращении в связи с постановкой на учет по беременности, женщины сельской местности – во время экспедиционных выездов по месту жительства. Забор крови осуществлялся однократно в условиях процедурных кабинетов лечебных учреждений. Обследование беременных женщин проводилось в соответствии с действующими медицинскими стандартами, при наличии информированного согласия и одобрено этическим комитетом Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид.

Оценка функционально-энергетического статуса ИКК периферической крови проводилась методом иммунофенотипирования с определением МПМ на основе регистрации локальных изменений трансмембранного электрохимического потенциала и визуализации митохондрий с низким и высоким потенциалом мембраны, с применением красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензи-мидазолкарбоцианин йодид/хлорид). JC-1-мономер быстро проникает через митохондриальную мембрану живой клетки, в результате чего внутри митохондрии формируются JC-1 агрегаты, характеризующиеся красным спектральным свечением ($\lambda=590$ нм), которое может быть измерено на FL-2-канале проточного цитофлюориметра FACS Calibur фирмы "BD" (USA) в программе Cell Quest Pro. При деполяризации митохондриальной мембраны JC-1 не накапливается внутри митохондрии и находится в цитоплазме в виде мономерной формы, которая характеризуется зеленым спектральным свечением ($\lambda=525$ нм) и измеряется на FL-1-канале. В окрашенных JC-1 образцах определяется процентное содержание лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов в гейтахнеапоптотических (FL-2-свечение, FL-1-свечение) и апоптотических (FL-1-свечение) клеток современным высокотехнологическим методом проточной лазерной цитометрии с использованием красителя JC-1 (Vector Dikcenson, USA).

Единица измерения энергообеспеченности ИКК – процент клеток со сниженным МПМ каждого пула (лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов). Оптимальная оценка ИКК считалась при отсутствии клеток со сниженным МПМ выше нормы, выраженный дефицит – при увеличении числа клеток всех трех видов с сниженным МПМ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica, версия 10.01.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования энергообеспеченности ИКК перифе-

рической крови у беременных женщин на ранних сроках беременности, проживающих в различных условиях Приамурья (городская и сельская местность), показали, что мембранные потенциалы митохондрий имеют как определенные экологические изменения, так и климатические сезонные колебания (табл. 1, 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей МПМ ИКК у беременных женщин Приамурья в зависимости от сезонов года (%)

Климатические сезоны	Сниженный МПМ в лимфоцитах		Сниженный МПМ в гранулоцитах		Сниженный МПМ в моноцитах		Сниженный МПМ в др. сочетаниях	
	Город	Село	Город	Село	Город	Село	Город	Село
Зима	56,0	9,4***	0	18,8*	0	3,1	4	21,9*
Весна	43,9	0**	0	46,7***	7,3	0	22,0	26,7
Лето	40,0	0*	0	28,6***	14,3	0	11,4	14,2
Осень	46,5	82,1**	0	0	0	0	11,6	0

Примечание: достоверность различий показателей в группах городского и сельского населения: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей МПМ ИКК у беременных женщин Приамурья в зависимости от сезонов года (%)

Климатические сезоны	n		Сниженный МПМ во всех ИКК		Нормальный МПМ во всех ИКК	
	Город	Село	Город	Село	Город	Село
Зима	25	32	28,0	28,1	12,0	18,8
Весна	41	15	14,6	26,7	12,2	0
Лето	35	7	17,1	0	17,1	57,1*
Осень	43	28	18,6	0*	23,3	17,9

Примечание: достоверность различий показателей в группах городского и сельского населения: * – $p \leq 0,05$.

Для беременных города характерно высокое число женщин, имеющих изолированный сниженный МПМ лимфоцитов от 40,0% в летний и до 56,0% в зимний периоды, что достоверно выше показателей сельских жительниц – отсутствие подобных нарушений весной и летом, 9,4% – зимой. При этом высокий процент женщин (82,1%) отмечен в осенний период, что требует дальнейшего изучения и оценки возможных причин таких изменений. Энергетический дефицит гранулоцитов был выявлен только в группе беременных, проживающих в условиях села, с разной сезонной частотой: пик изменений отмечен в весенний период (46,7%) со снижением в 1,5 раза в летнее время (28,6%) и в 2,5 раза – в зимнее (18,8%). Нарушения энергетического потенциала митохондрий моноцитов наблюдались

чаще у городских жительниц в весенне-летний период (7,3-14,3%) и незначительное число случаев зарегистрировано у беременных села (3,1%) зимой.

Было проанализировано сочетанное снижение энергетического митохондриального потенциала ИКК (лимфоциты и гранулоциты, лимфоциты и моноциты, гранулоциты и моноциты), и отмечено достоверно чаще (в 5,5 раза) встречающееся в зимнее время у беременных сельской местности. В весенне-летний период изменения носили однонаправленный характер, несмотря на экологические различия, со снижением энергодефицитных клеток в летний сезон. Положительная тенденция выявлена у беременных женщин сельской местности и отсутствии таковой в условиях города.

Интегральным показателем энергообеспеченности ИКК периферической крови у беременных женщин на ранних сроках беременности является доля клеток с нормальным МПМ и, соответственно, клеток с низким потенциалом мембран одновременно во всех трех пулах (табл. 2, рис.).

Для беременных женщин городской местности характерна плавная сезонная кривая показателей с нормальными МПМ всех исследуемых ИКК с наибольшим числом осенью. В условиях сельской

местности в весенний период все обследованные нами беременные испытывали энергетический дефицит в тех или иных ИКК, т.е. ИКК с показателями, соответствующими нормальному энергетическому уровню, не определялись. При этом более чем у половины женщин (57,1%) митохондрии обеспечивали клеточный энергообмен всех исследуемых ИКК (лимфо-, грануло- и моноцитов). Их энергетический потенциал снижался в осенне-зимний период в 3,2 раза.

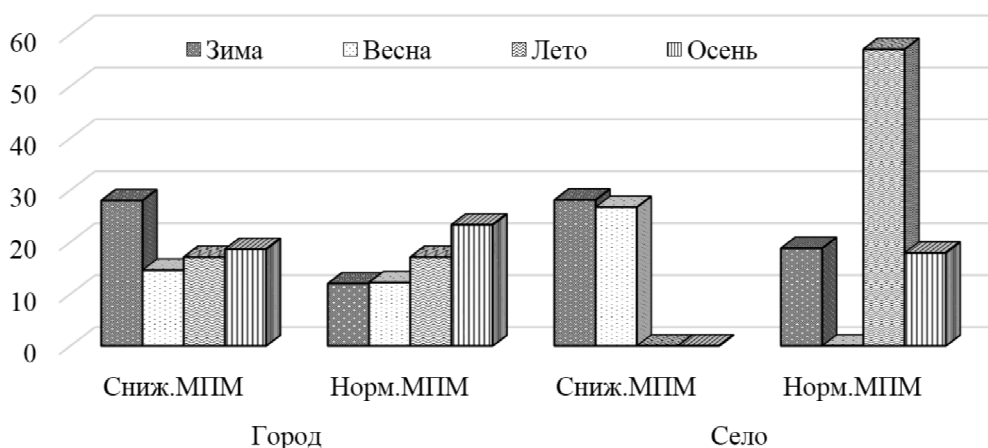


Рис. Интегральная оценка энергообеспеченности ИКК (нормальные и сниженные показатели МПМ одновременно во всех трех пулах: лимфо-, грануло- и моноцитах) у беременных женщин Приамурья в зависимости от сезонов года (%).

Что касается частоты встречаемости беременных со сниженным МПМ одновременно по всем трем пулам ИКК, то, начиная с весеннего периода (14,6% случаев), их число практически удваивается к зимнему сезону (28,0%) у женщин, проживающих в условиях города. Для беременных сельской местности характерны достаточно высокие показатели энергообеспеченности ИКК (28,1-26,7%) в зимне-весенний период и полное их отсутствие в летне-осенний сезон.

Таким образом, исходя из полученных данных, энергообеспеченность ИКК в течение года у беременных городской местности несколько меньше, чем в группе сельских женщин, что очевидно связано с более высоким уровнем антропогенной нагрузки на городских жителей, с одной стороны, и их меньшей физической тренированностью, с другой. Однако кривая сезонных изменений нормальных параметров МПМ ИКК у женщин в условиях города намного более плавная (максимальный перепад между сезонами осень-зима - 11,3%), чем у сельских беременных (максимальный перепад весна-лето - 57,1%), что обусловлено выраженным влиянием сезонных факторов на профессиональную деятельность и образ жизни жителей села.

Кроме этого, снижение энергообеспеченности ИКК у беременных женщин города и села носит разнонаправленный характер. Так, у городских жительниц более всего страдает энергетический потенциал лимфоцитов, с пиком снижения в зимний период, и в несколько меньшей степени моноцитов, с пиком снижения МПМ летом. У женщин сельской местности

наиболее выражено падение МПМ гранулоцитов с максимумом в весенний сезон, остальные ИКК практически не страдают. Следует предполагать, что напряжение энергообмена лимфоцитарного звена иммунитета городского населения связано с его высокой плотностью, обуславливающей интенсивность вирусного инфицирования, особенно в зимний период; нарушения моноцитарного звена могут быть связаны с более высокой вследствие глобализации ксенобиотической нагрузкой в городе, имеющей максимум в период отпусков. В свою очередь, у беременных сельской местности энергодефицит гранулоцитарного звена связан с более частым контактом с бактериальными инфекциями, как антропогенного, так и природного происхождения, особенно интенсивными в весенний период за счет таяния снежно-ледового и почвенного покрова.

Таким образом, проведенные исследования показали необходимость расширения спектра методов диагностики для формирования групп риска осложнений беременности. Определение субстратно-энергетической ценности в клетках иммунной системы является показателем к проведению индивидуального подбора комплексных витаминно-минеральных препаратов с учетом сезонных изменений. Исследования МПМ позволяют контролировать динамику и проводить оценку эффективности профилактических и лечебных назначений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.М., Баевский Р.М., Берсенева А.П.,

Михайлов В.М. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения // *Экология человека*. 2004. №6. С.25–29.

2. Веремчук Л.В., Кику П.Ф., Симонова И.В. Воздействие климата и загрязнения воздушной среды на иммунно-метаболический статус населения города Владивостока // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012. Вып.44. С.20–24.

3. Диханова З.А., Мухаметжанова З.Т., Исакова А.К., Алтаева Б.Ж., Мукашева Б.Г. Влияние климата на организм человека // *Гигиена труда и медицинская экология*. 2017. №1(54). С.11–16.

4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 507 с.

5. Ли Л.А., Лебедеко О.А., Ефименко М.В., Евсеева Г.П., Березина Г.П., Козлов В.К. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и биогенез активных форм кислорода в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. №3. С.47–50.

6. Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е. Иммуниетет и беременность // *Вестник Чувашского университета*. 2009. №2. С.79–85.

7. Степанова Е.О., Николаева М.А., Бабаян А.А., Смольникова В.Ю., Ванько Л.В., Кречетова Л.В. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности // *Акушерство и гинекология*. 2013. №2. С.24–28.

8. Фрелих Г.А., Поломеева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. Т.28, №3. С.7–13.

9. Влияние погоды на беременных женщин. URL: <http://pogoda78.ru/Vlijaniepogodynaberemennyh.html>

10. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №8. P.1870–1889.

11. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochem. J.* 2011. Vol.435, №2. P.297–312.

12. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S. Zenkin N., Tenson T., Hauryliuk V., Kamenski P. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification // *Biochimie*. 2014. Vol.100. P.132–140.

13. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N., Atkinson G.C., Hauryliuk V., Zenkin N., Kamenski P.A. Protein biosynthesis in mitochondria // *Biochemistry (Mosc)*. 2013. Vol.78, №8. P.855–866.

14. Narcissov R.V. Image analysis cell – the next stage of clinical development cytochemistry in pediatrics // *Pediatrics*. 1998. Vol.4. P.101–105.

15. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting // *Drug Des. Devel. Ther.* 2013. Vol.7. P.585–599.

16. Tao M., You C.P., Zhao R.R., Liu S.J., Zhang Z.H., Zhang C., Liu Y. Animal mitochondria: evolution, function, and disease // *Curr. Mol. Med.* 2014. Vol.14, №1. P.115–124.

17. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial

lipid trafficking // *Trends Cell Biol.* 2014. Vol.24, №1. P.44–52.

REFERENCES

1. Baranov V.M., Bayevsky R.M., Berseneva A.P., Mikhailov V.M. Evaluation of adaptive abilities of an organism and tasks of healthcare effectiveness increase. *Human Ecology* 2004; 6:25–29 (in Russian).

2. Veremchuk L.V., Kiku P.F., Simonova I.V. The influence of climate and air pollution on immune-metabolic status of Vladivostok population. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 44:20–24 (in Russian).

3. Dikhanova Z.A., Mukhametzhanova Z.T., Iskakova A.K., Altaeva B.Zh., Mukasheva B.G. The influence of climate on the human body. *Gigiena truda i medicinskaya ecologiya* 2017; 54(1):11–16 (in Russian).

4. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. Mechanisms of diseases and syndromes. St. Petersburg: ELBY-St. Petersburg; 2002 (in Russian).

5. Lee L. A., Lebed'ko O. A., Efimenko M. V., Evseeva G.P., Berezina G.P., Kozlov V.K. Mitochondrial membrane potential of lymphocytes and biogenesis of reactive oxygen species in peripheral blood in children with community-acquired pneumonia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 3:47–50 (in Russian).

6. Smirnova T. L. Portnova, E. V., Sergeeva V. E. Immunity and pregnancy. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta* 2009; 2:79–85 (in Russian).

7. Stepanov E.O., Nikolaev M.A., Babayan, A.A., Smolnikova V.Y., Van'ko L.V., Kretchetova L.V. Role of regulatory T-cells in the development of immune tolerance in pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2013; 2:24–28 (in Russian).

8. Frelikh G.A., Polomeeva N.U., Vasil'ev A.S., Udut V.V. State-of-the art methods of evaluation of mitochondrial function. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)* 2013; 28(3):7–13 (in Russian).

9. Impact of weather on pregnant women. Available at: <http://pogoda78.ru/Vlijaniepogodynaberemennyh.html>

10. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(8):1870–1889.

11. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem. J.* 2011; 435(2):297–312.

12. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S. Zenkin N., Tenson T., Hauryliuk V., Kamenski P. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification. *Biochimie* 2014; 100:132–140

13. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N., Atkinson G.C., Hauryliuk V., Zenkin N., Kamenski P.A. Protein biosynthesis in mitochondria. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78(8):855–866.

14. Narcissov R.V. Image analysis cell – the next stage of clinical development cytochemistry in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 4:101–105.

15. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7:585–599.

16. Tao M., You C.P., Zhao R.R., Liu S.J., Zhang Z.H.,

Zhang C., Liu Y. Animal mitochondria: evolution, function, and disease. *Curr. Mol. Med.* 2014; 14(1):115–124.

17. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial lipid trafficking. *Trends Cell Biol.* 2014; 24(1):44–52.

Поступила 10.11.2018

Контактная информация

Стефания Викторовна Супрун,

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник

группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка

лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Stefania V. Suprun,

*MD, PhD, DSc, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems
of Mother and Child Health of the Laboratory of*

Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: iomid@yandex.ru