

Роль миокинов в регуляции энергетического обмена

Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И.

Role of myokines in regulation of a power exchange

Scherbakov V.I., Skosyreva G.A., Ryabichenko T.I.

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

© Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И.

Представлены новые данные в отношении полифункциональности мышечной системы. Показано, что мышцы способны синтезировать и секретировать миокины, обладающие аутопара-и эндокринными эффектами. Представлен сигнальный каскад, запускающий транскрипцию интерлейкина-6 (ИЛ-6) в скелетных мышцах. На примере ИЛ-6 как важного миокина показаны его метаболические и противовоспалительные эффекты при физических нагрузках. Рассмотрен вопрос о специфичности цитокинового ответа при сокращении мышц. При эндотоксемии, индуцированной введением липополисахарида, мышцы начинают продуцировать как ИЛ-6, так и фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Биологический смысл нарастания продукции ИЛ-6 и других миокинов заключается в том, что миокины являются системой коммуникации, подающие сигнал различным органам и системам, в первую очередь печени, жировой ткани, иммунной и эндокринной, подчиняющих их работу требованиям длительно сокращающихся мышц.

Ключевые слова: мышца, миокины, интерлейкин-6.

This review presents new data in respect of polyfunctioning of the muscular system. It is shown that the muscles are able to synthesize and секретировать миокины, with auto-couple-and endocrine effects. Is represented by the signal cascade, which runs the transcription of interleukin -6 (IL-6) in the skeletal muscles. For example, IL-6, as an important миокина, shown its metabolic and противовоспалительные effects at physical loads. Considered the issue of the specificity of the cytokine response in muscle contraction. This position is confirmed by the fact that, in эндотоксемии induced by the introduction of липополисахарида, the muscles begin to produce, as the IL-6, and factor of tumor necrosis α . The biological sense of the rise of production of IL-6 and other миокинов is that миокины are the communication system, the input signal of different organs and systems, primarily in the liver, adipose tissue, and immune and endocrine, subordinating their work requirements of long-term muscles flex.

Key words: muscles, myokines, interleukin-6.

УДК 577.121.7:577.171.55:577.145.149

Введение

В последние 20 лет представления о некоторых системах организма кардинально изменились. Накопилось много данных о том, что мышечная система, составляющая 40—50% общей массы тела человека [9], более полифункциональна, чем представлялось ранее, и способна воздействовать на многие системы организма путем синтеза и секреции мышцей цитокинов — классических регуляторов иммунной системы, классифицированных как миокины. В.К. Pedersen и соавт. [24] дают следующее определение: «Миокины — это цитокины и другие пептиды, продуцируемые, экспрессируемые и освобожденные мышечными волокнами, обладающие аутокринными, паракринными или эндокринными эффектами».

Первым открытым миокином был интерлейкин-6 (ИЛ-6), причем оказалось, что при выполнении длительных физических упражнений только сокращающиеся, но не находящиеся в покое мышцы освобождают значительные количества ИЛ-6 в циркулирующую кровь. А.Е. Донников и соавт. [2] зарегистрировали прогрессирующее повышение содержания ИЛ-6 в крови спортсменов при беге на длинные дистанции. По данным В.К. Pedersen, М.А. Febbraio [25], в плазме человека при езде на велосипеде в течение 2 ч его концентрация увеличивается в 8—11 раз, а при 3-часовой нагрузке — в 30 раз. Авторы отмечают, что в ходе интенсивного и длительного бега уровень ИЛ-6 может повышаться в 100 раз, что сравнимо с увеличением содержания цитокина при сепсисе. Доказано, что небольшое повышение содержания фактора некроза опухолей

альфа (ФНО-α) отмечается после пролонгированных физических нагрузок, таких как бег на марафонские дистанции [24]. При сравнении динамики нарастания концентрации ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 при сепсисе и при выполнении физических упражнений оказалось, что уровень ИЛ-6 в обоих случаях одинаков, однако при сепсисе повышению содержания ИЛ-6 предшествует увеличение концентрации ФНО-α, в то время как при выполнении упражнений этого не происходит. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в плазме крови возрастает примерно одинаково при обоих состояниях. Наряду с вышеописанными цитокинами скелетные мышцы экспрессируют ИЛ-15, оказывающий анаболический эффект [22], фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), входящий в суперсемейство ИЛ-6 [6], и ИЛ-7 [14], играющий важную роль в регуляции развития мышечных клеток.

Механизмы запуска транскрипции ИЛ-6

Мышечные сокращения различной интенсивности запускают синтез ИЛ-6 в скелетных мышцах через различные пути (рис. 1).

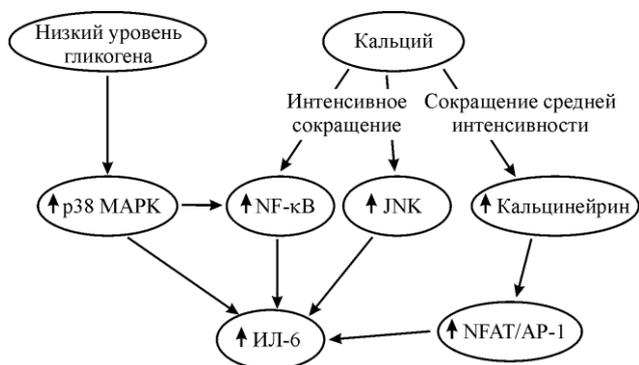


Рис. 1. Сигнальный каскад, запускающий транскрипцию ИЛ-6 в скелетных мышцах [5] (p38 MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа; NFAT, AP-1 — транскрипционные факторы: ядерный фактор активированных Т-клеток и белок-активатор 1 соответственно)

М.А. Febbraio, В.К. Pedersen [10] отмечают, что на ранних стадиях подъем концентрации ИЛ-6 связан с гликогеннезависимыми механизмами и обусловлен изменением уровня кальция в цитозоле мышечных клеток. При нарастании интенсивности мышечных сокращений и снижении концентрации гликогена в мышцах включаются другие механизмы, а именно, связанные с активацией митогенактивируемой протеинкиназы (рис. 1). Возможно, эти данные позволят подойти к единой точке зрения о том, какой интенсивности

должна быть физическая нагрузка для улучшения метаболизма липидов, в частности, при ожирении [1].

Каков биологический смысл нарастания синтеза ИЛ-6 при физических нагрузках? Он заключается прежде всего в регуляции гомеостаза глюкозы, необходимой для интенсивно сокращающихся мышц. Сокращение мышц ведет к увеличению ими продукции ИЛ-6 и резкому повышению его содержания в сыворотке крови. В печени, а именно в гепатоцитах, происходит усиление гликогенолиза и увеличение образования глюкозы, поступающей затем с током крови в сокращающиеся мышцы. В подтверждение такого механизма можно привести данные С. Tsigos и соавт. [32], показавших, что введение рекомбинантного человеческого ИЛ-6 повышает продукцию глюкозы печенью. Следует отметить также, что при физических упражнениях меняется уровень инсулина [7], кортизола [8], эпинефрина [15] и гормона роста [3] в сыворотке крови.

Инсулин регулирует работу транспортеров глюкозы, и в частности GLUT-4 — главной изоформы глюкозного транспортера, представленного в скелетных мышцах. Оказалось, что не только инсулин, но и ИЛ-6, выделяющийся сокращающимися мышцами, способен повышать поглощение глюкозы клеткой. В качестве подтверждения можно привести данные S. Lund и соавт. [19], которые показали, что сокращение стимулирует в скелетных мышцах транслокацию глюкозного транспортера-4 через механизм, не зависящий от инсулина. Т. Hayashi и соавт. [13] предположили, что инсулин и сокращение мышц мобилизуют различные пулы GLUT-4. В инсулинстимулированную транслокацию GLUT-4 вовлечены субстрат инсулинового рецептора 1 и фосфатидилинозитол-3-киназа. При сокращении мышц повышается уровень внутриклеточного кальция, что способствует активации аденозинмонофосфатактивированной протеинкиназы (аденозинмонофосфат (АМФ)) и других кальцийсвязанных протеинкиназ и в последующем фосфорилированию субстрата протеинкиназы Akt AS160, в результате чего увеличивается транспорт GLUT-4 к цитоплазматической мембране [28]. Таким образом, транслокация глюкозного транспортера под действием инсулина и ИЛ-6 запускается через различные сигнальные пути.

Важными факторами, активирующими транслокацию глюкозного транспортера к цитоплазматической мембране при сокращении мышц, являются активные формы кислорода [29]. Высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума приводит к изменению структуры актомиозинового комплекса и сокращению мышцы, однако может также усиливать митохондриальное дыхание, в результате чего возрастает продукция супероксидного анион-радикала и, соответственно, H_2O_2 . Вследствие этого происходит активация АМФ-активируемой протеинкиназы, которая запускает транслокацию GLUT-4 к поверхности клеточной мембраны. Кроме того, авторы показали, что неферментативные антиоксиданты N-ацетилцистеин и эбселен уменьшают поглощение глюкозы, обусловленное сокращением мышц (но не индуцированное инсулином), в то время как сверхэкспрессия митохондриальной супероксиддисмутазы-2, напротив, повышает его. Таким образом, активные формы кислорода играют важную роль в транспорте глюкозы при сокращении мышц, и этот эффект осуществляется через путь, зависящий от 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы.

Предполагается, что контрактильный сигнал освобождает кальций из саркоплазматического ретикулума и может вовлекать такие аутокринные и паракринные механизмы, в которых принимают участие оксид азота, аденозин, брадикинин, протеинкиназа С или комбинация этих и других факторов. В дальнейшем некоторые из этих предположений были подтверждены. Так, G.K. McConell и соавт. [21] показали, что инфузия прекурсора NO L-аргинина усиливает поглощение глюкозы сокращающимися мышцами, не связанное с действием инсулина, концентрация которого не изменяется. V.A. Lira и соавт. [18] доказали, что оксид азота способен повышать экспрессию GLUT-4 и регулировать АМФ-активируемую протеинкиназу в скелетных мышцах. Параллельно следует отметить, что в мышцах человека в основном экспрессируется нейрональная NO-синтаза, уровень которой нарастает во время интенсивных упражнений. Эндотелиальная и индуцибельная NO-синтазы в скелетных мышцах представлены слабо [20].

В экспериментах на животных отмечена прямая связь между активацией транскрипционного фактора nuclear factor kappa B (NF-κB) и экспрессией NO-синтазы в скелетных мышцах после упражнений, поз-

волившая сделать предположение о способности NF-κB модулировать экспрессию этого фермента [17].

Роль ядерного фактора при сокращении мышц.

Активация NF-κB во время упражнений при физиологических условиях является установленным фактом [16], что ведет к усилению наработки провоспалительных цитокинов. Также хорошо известна индукция NF-κB-зависимого сигнального пути при различных патологических условиях, таких как воспаление, диабет, кахексия. Другими словами, данный транскрипционный фактор может работать как конструктивно, так и деструктивно. Авторами сделана попытка объяснить этот парадокс (рис. 2).



Рис. 2. Активация NF-κB при физиологических и патологических условиях

Стрессирующее воздействие запускает активацию в клетках NF-κB. Однако частота и тяжесть этого воздействия определяют его последствия для организма — преимущественно адаптацию или, в случае неадекватного восстановления, истощение. Хроническая активация NF-κB при таких заболеваниях, как диабет, кахексия, ведет к окислительным и метаболическим нарушениям и воспалению, вызывая в скелетных мышцах дегенерацию ткани. В противоположность этому индукция NF-κB при упражнениях эпизодическая и быстро стабилизируется после прекращения мышечных сокращений. Успешное восстановление после тренинга усиливает позитивную адаптацию, делая организм более резистентным к последующим нарушениям окислительного, иммунного и метаболиче-

ского баланса. Другими словами, отмечена определенная избирательность в экспрессии цитокинов при индукции опосредованного NF-κB-сигнального пути, механизм которой пока не известен. При исследовании другого стрессующего воздействия (голодания в сочетании с физическими упражнениями) было обнаружено повышение уровня ФНО-α в сыворотке крови [4], указывающее на то, что возможна иная реализация программы, ведущая к улучшению здоровья.

Специфичность цитокинового ответа при сокращении мышц подтверждается и тем, что при эндотоксемии, индуцированной введением липополисахарида (ЛПС), мышцы начинают продуцировать как ИЛ-6, так и ФНО-α [5]. Вероятно, в этом случае специфичность определяется толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), экспрессируемыми скелетными мышцами [12]. Также показано, что активация TLR4 низкой (метаболическая эндотоксемия) и высокой (септические условия) дозой ЛПС повышает утилизацию глюкозы и уменьшает окисление жирных кислот в скелетных мышцах. Таким образом, скелетные мышцы могут быть мишенью для циркулирующего эндотоксина и осуществлять важную связь между провоспалительным статусом и нарушением метаболизма, наблюдаемого при ожирении, диабете типа 2 и метаболическом синдроме. В подтверждение можно привести данные авторов, показавших, что при ожирении и диабете типа 2 значительно повышается экспрессия и содержание белка TLR4 в мышцах [27].

На рис. 2 (левая сторона) показано, каким образом возможно повышение резистентности организма. Главные требования при этом — прерывистость и успешное восстановление после каждого воздействия.

Метаболическое и противовоспалительное действие ИЛ-6, секретируемого мышцами

Говоря о биологическом смысле нарастания продукции ИЛ-6, следует различать его роль в физиологических и патологических условиях. Известно, что в некоторых классификациях цитокинов ИЛ-6 относят к противовоспалительным, в то время как в других — к провоспалительным цитокинам, что, возможно, связано с его полифункциональностью. I. Nieto-Vazques и соавт. полагают, что ИЛ-6 при сокращении мышц, т.е. в физиологических условиях, выполняет противовоспалительную функцию [28]. В этих условиях цитокин повышает транслокацию GLUT-4 к плазматической

мембране, усиливая эффект инсулина. Однако при хроническом стрессе он может способствовать развитию инсулинорезистентности, нарушая перемещение GLUT-4 и прохождение инсулинового сигнала за счет тормозящего действия на инсулиновый рецептор и на субстрат инсулинового рецептора 1. Последний механизм осуществляется через взаимодействие ИЛ-6 со своим рецептором с последующей активацией протеинкиназы JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase1/2), аккумуляцией мРНК супрессора цитокинового сигнала 3, повышением активности протеин-тирозинфосфатазы 1B. Все эти три сигнала угнетают фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1, что ингибирует транслокацию GLUT-4. Авторы делают вывод, что ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, а протеин-тирозинфосфатаза B1 является потенциальной мишенью для лечения диабета типа 2. Следует отметить также, что ИЛ-6 может быть вовлечен в патогенез сахарного диабета типа 2 за счет появления аутоантител к этому цитокину, что способствует развитию ожирения и гипергликемии [11].

М.А. Febbraio, В.К. Pedersen [10] рассматривают несколько возможных механизмов реализации противовоспалительного эффекта ИЛ-6 мышечного происхождения: во-первых, за счет отрицательного регулирования ФНО-α и растворимого рецептора для него, во-вторых, за счет индукции рецепторного антагониста ИЛ-1. А.М.В. Petersen, В.К. Pedersen [26], суммируя известные данные, следующим образом представляют некоторые метаболические эффекты и противовоспалительную активность ИЛ-6, происходящего из мышц (рис. 3). Сокращающиеся мышцы нарабатывают и выделяют ИЛ-6, который индуцирует расщепление и окисление жира, а также принимает участие в поддержании гомеостаза глюкозы во время упражнений. Оказывая противовоспалительный эффект, ИЛ-6 может ингибировать ФНО-α, индуцированную инсулинорезистентность.

Противовоспалительные эффекты ИЛ-6 показаны в прямых экспериментах на здоровых добровольцах при инфузии им рекомбинантного человеческого ИЛ-6 [31]. Другой группой авторов также обнаружено, что введение ИЛ-6 повышает в плазме уровень двух противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10 и рецепторного антагониста ИЛ-1, а также кортизола, не влияя на базальный уровень ФНО-α [30]. ИЛ-10 является наиболее мощным противовоспалительным цитокином,

ингибирующим Т-хелперы типа 1 и ослабляющим экспрессию поверхностных рецепторов для ФНО- α . Рецепторный антагонист ИЛ-1 способен связываться с рецептором для ИЛ-1, ингибируя тем самым действие как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β .

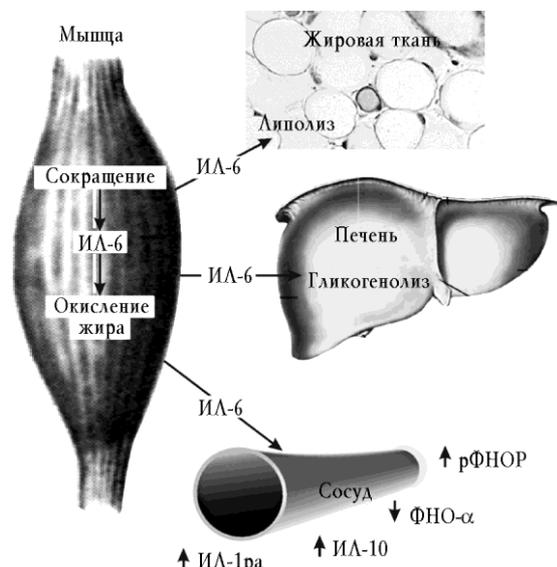


Рис. 3. Метаболические и противовоспалительные эффекты интерлейкина-6 (рФНОР — растворимый рецептор для ФНО- α , ИЛ-1ра — рецепторный антагонист ИЛ-1)

Таким образом, основываясь на литературных данных, можно предположить, что миокины, в частности ИЛ-6, выделяющиеся при сокращении мышц, являются вспомогательным компартментом, помогающим инсулярному аппарату поджелудочной железы усиливать работу глюкозных транспортеров, а гиподинамию можно рассматривать как фактор риска перенапряжения β -клеток поджелудочной железы. С этих позиций совершенно по-иному представляются эндокринные, метаболические и иммунологические эффекты физических упражнений на организм. По аналогии с сахарным диабетом 1-го типа (недостаток инсулина) можно предполагать, что одним из важнейших звеньев патогенеза патологии, обусловленной гиподинамией (сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение), является недостаток миокинов, осуществляющих противовоспалительное действие, тормозя низкоуровневое воспаление, характерное для этих заболеваний. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых программ тренировок спортсменов и схем терапии при ожирении и сахарном диабете 2-го типа.

Литература

1. Березина А.В., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Особенности окисления жиров при физических нагрузках различной интенсивности у больных абдоминальным ожирением // Пробл. эндокринологии. 2010. № 56. (2). С. 20—26.
2. Донников А.Е., Шкурников М.Ю., Акимов Е.Б. и др. Влияние шестичасового ультрамарафона на уровень ИЛ-6, LIF и SCF // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т. 148, № 11. С. 573—575.
3. Сахаров Д.А., Тевис М., Тоневцкий А.Г. Анализ основных изоформ гормона роста человека до и после интенсивных физических нагрузок // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2008. Т. 146, № 10. С. 446—450.
4. Щербаков В.И., Поздняков И.М. Изучение некоторых показателей иммунитета при разгрузочно-диетической терапии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. № 12. С. 638—640.
5. Borge V.A.S., Kalland K.H., Olsen S. et al. Cytokines are produced locally by myocytes in rat skeletal muscle during endotoxemia // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. 296. H735—H744.
6. Broholm C., Mortensen O.H., Nielsen S. et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle // J. Physiol. 2008. 586. 2195—2201.
7. Coker R.H., Simonsen L., Bulow J. et al. Stimulation of splanchnic glucose production during exercise in human contains a glucagon-independent component // Am. J. Physiol. 2001. 280. E918—E927.
8. Cryer P.E. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans // Am. J. Physiol. 1993. 264. E149—E155.
9. Du M., Yan X., Tong J.F. et al. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development // Biol. Reprod. 2010. 82. 4—12.
10. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles // FASEB J. 2002. 16. 1335—1347.
11. Fosgerau K., Galle P., Hansen T. et al. Interleukin-6 autoantibodies are involved in the pathogenesis of a subset of type 2 diabetes // J. Endocrinol. 2010. V. 204. P. 265—273.
12. Frisard M.I., McMillan R.P., Marchand J. et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010. 298. E988—E998.
13. Hayashi T., Wojtaszewski J.F.P., Goodyear L.J. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 1997. 273. E1039—E1051.
14. Haugen F., Norheim F., Lian H. et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2010. 298. P. 807—C.816.
15. Howlett K., Febbraio M., Hargreaves M. Glucose production during strenuous exercise in humans: role of epinephrine // Am. J. Physiol. 1999. 276. E1130—E1135.
16. Kramer H.F., Goodyear L.J. Exercise, MAPK, and NF- κ B signaling in skeletal muscle // J. Appl. Physiol. 2007. 103. P. 388—395.
17. Lima-Cabello E., Cuevas M.J., Garatachea N. et al. Eccentric exercise induces nitric oxide synthase expression through nuclear factor- κ B modulation in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. 2010. 108. P. 578—583.

18. Lira V.A., Soltow Q.A., Long J.H.D. et al. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. 293. E1062—E1068.
19. Lund S., Holman G.D., Schmitz O., Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92. P. 5817—5821.
20. McConell G.K., Bradley S.J., Stephens T.J. et al. Skeletal muscle nNOS protein content is increased by exercise training in humans // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. 293. R821—R828.
21. McConell G.K., Huynh N.N., Lee-Young R.S. et al. L-arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006. 290. E.60—E.66.
22. Nielsen A.R., Mounier R., Plomgaard P. et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle-effect of exercise and muscle fibre type composition // *J. Physiol.* 2007. 584. P. 305—312.
23. Nieto-Vazquez I., Fernandez-Veledo S., de Alvaro C., Lorenzo M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle // *Diabetes.* 2008. 57. P. 3211—3221.
24. Pedersen B.K., Akerstrom T.C.A., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of myokines in exercise and metabolism // *J. Appl. Physiol.* 2007. 103. P. 1093—1098.
25. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 // *Physiol. Rev.* 2008. 88. P. 1379—1406.
26. Petersen A.M., Pedersen B.K. The anti-inflammatory effect of exercise // *J. Appl. Physiol.* 2005. 98. P. 1154—1162.
27. Reina S.M., Ghosh S., Tantiwong P. et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects // *Diabetes.* 2008. 57. P. 2595—2602.
28. Sakamoto K., Holman G.D. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. 295. E29—E37.
29. Sandstrom M.E., Zhang S.J., Bruton J. et al. Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle // *J. Physiol.* 2006. 575. P. 251—262.
30. Starkie R., Ostrowski S.R., Jauffred S. et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans // *FASEB J.* 2003. 17. 884—886.
31. Steensberg A., Fischer C.P., Keller C. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. 285. E433—E437.
32. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I. et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 82. P. 4167—4170.

Поступила в редакцию 16.02.2012 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

В.И. Щербаков — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник НИЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

Г.А. Скосырева — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник НИЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

Т.И. Рябиченко — д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель группы патологии детей и репродуктивного здоровья НИЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Щербаков Владимир Иванович, e-mail: Shcherbakov_VI@mail.ru