

© М. Н. Болдырева¹, Е. В. Липова²,
Л. П. Алексеев¹, Ю. Г. Витвицкая²,
И. А. Гуськова¹

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России;

²Российская медицинская академия

последипломного образования (ГОУ ДПО

РМАПО)

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОТЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА МЕТОДОМ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

УДК: 618.1+616.6]-022.7-07

■ Около 30 % женщин, обратившихся в медучреждение с жалобами или для профилактического осмотра, имели умеренное или выраженное снижение уровня лактобацилл, сопровождавшееся увеличением количества преимущественно анаэробных бактерий и более частым обнаружением *M. hominis*. Микроорганизмы *Candida spp.* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* более часто встречались у женщин с жалобами, но в отсутствие объективной симптоматики и на фоне нормального уровня лактобацилл.

■ **Ключевые слова:** ПЦР в реальном времени; нормобиота; условно-патогенная биота; бактериальный вагиноз; урогенитальный тракт; репродуктивный возраст.

Введение

В настоящее время инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта являются наиболее частой причиной, заставляющей женщину обращаться с лечебной целью в медицинские учреждения акушерско-гинекологического и дерматовенерологического профиля. Жалобы на выделения из влагалища и в ряде случаев их неприятный запах, зуд, жжение, чувство дискомфорта в области наружных и/или внутренних половых органов являются наиболее универсальными и могут сопровождать этиологически и патогенетически разные заболевания/состояния, в том числе и не вызванные инфекционными агентами [2]. Клинический осмотр позволяет выявить объективные симптомы воспаления, однако характер и степень его выраженности зависит не только от патогенности и вирулентности конкретного возбудителя, но также и от индивидуальной иммунной реакции макроорганизма на инфекционный агент, в том числе условно-патогенный. Клиническое обследование, устанавливая наличие, форму течения, топик патологического процесса, не дает ответа на вопрос об его этиологической структуре. Микроскопическое исследование мазков, окрашенных метиленовым синим и по Граму, ПЦР без количественного определения микроорганизмов и культуральный метод относятся к основным способам этиологической диагностики на современном этапе. Однако каждый из них имеет объективные методические ограничения, которые не позволяют идентифицировать все этиологически значимые инфекционные агенты. В результате диагностические ошибки при обследовании на урогенитальные заболевания в мировой практике достигают 60% [2], а этиологически необоснованное лечение приводит к ятрогениям и осложнениям, а также неоправданно увеличивает стоимость лечения.

Метод ПЦР в реальном времени и появление реагентов, позволяющих исследовать количественные характеристики биоты различных биотопов человеческого организма с учетом динамического равновесия между микроорганизмами исследуемого эпитопа, вселяют надежду на решение вопросов, связанных с оптимизацией этиологической диагностики заболеваний урогенитального тракта инфекционного генеза.

Материал и методы

Клинический материал

Обследовано 103 женщины, обратившиеся в ГУЗ СВАО КВД №19 г. Москвы с лечебной или профилактической целью. Критериями исключения служили: 1) возраст до 18 и более 40 лет; 2) наличие заболеваний, вызванных облигатными

патогенами: сифилис, ВИЧ, гепатит В, С, гонорея, трихомониаз, хламидиоз; 3) беременность или лактация; 4) соматические заболевания в стадии декомпенсации; 5) эндокринопатии; 6) онкологические заболевания; 7) системное применение гормональных контрацептивных средств, а также внутриматочных контрацептивов; 8) системный прием антибактериальных препаратов в течение 2 месяцев, предшествовавших исследованию; 9) использование местных лекарственных препаратов в течение трех недель, предшествовавших обследованию. Все женщины, включенные в исследование, были разделены на 4 группы: 1-я группа (норма) — 14 женщин, не предъявлявших жалоб и не имевших объективных клинических симптомов воспаления мочевого тракта; 2-я группа (субъективные симптомы или «жалобы без клиники») — 23 женщины, предъявлявшие жалобы со стороны мочевого тракта при отсутствии объективных клинических симптомов воспаления; 3-я группа (патология) — 66 женщин, при гинекологическом осмотре которых был установлен диагноз воспалительного процесса урогенитального тракта на основании выявления объективных клинических признаков воспаления. В зависимости от наличия или отсутствия жалоб при первичном осмотре пациенты 3-й группы были разделены на две подгруппы: 3а (без жалоб) — 14 женщин и 3б (жалобы есть) — 54 женщины.

Методы исследования

Количественную оценку биоты урогенитально-го трех биотопов (вагина, эндоцервикс, уретра) выполняли методом ПЦР в реальном времени на приборе ДТ-96 («НПО ДНК-Технология», г. Москва) с помощью набора реагентов «Фемофлор» («НПО ДНК-Технология», г. Москва), позволяющем определить такие показатели, как контроль взятия материала, общую бактериальную массу, а также следующие микроорганизмы/группы микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp./Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*

Диагностически значимым считали количество микоуреаплазм большее, чем 10⁴. При оценке количества дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* диагностически значимым показателем был принят 10³ и более в соответствии с рекомендациями производителей набора реагентов «Фемофлор».

Средние значения величин, стандартное отклонение, достоверность различий средних определяли при помощи стандартного пакета программ «Статистика».

Результаты исследования и обсуждение

При первичном обращении пациентки предъявляли разнообразные жалобы, включая жалобы на незначительные выделения, нередко с неприятным запахом, зуд и/или жжение в области наружных половых органов.

Следует отметить, что в большинстве случаев выделения из влагалища носили умеренный или незначительный характер. При этом в ряде случаев пациентки расценивали имеющиеся у них выделения как вариант собственной физиологической нормы, и выявление указанного симптома являлось результатом подробного опроса. Обильные выделения из влагалища мотивировали обращение в лечебное учреждение только у 18,1% женщин.

Результаты объективного клинического обследования продемонстрировали, что наиболее часто воспалительный процесс локализуется в области эндоцервикального канала, значительно реже во влагалище и уретре. Во многих случаях в воспалительный процесс одновременно было вовлечено 2–3 очага. Почти у половины обследованных женщин были обнаружены незначительные признаки воспаления мочевого тракта, умеренная степень воспаления наблюдалась у 11, выраженная — у 1 пациентки.

Исследование общей бактериальной массы методом ПЦР в реальном времени показало отсутствие различий между всеми обследованными группами по всем биотопам. Так, в уретре Lg₁₀ общего количества бактерий в 1-й группе (норма) составил 6,1±0,9, во 2-й группе (жалобы без клиники) — 6,3±0,9, в группе 3а (клиника без жалоб) — 6,3±0,8, в группе 3б (наличие жалоб и клиники) — 6,1±0,9. В цервикальном канале — в 1-й группе Lg₁₀ общего количества бактерий составил 6,3±0,9, во 2-й группе — 6,2±0,8, в группе 3а — 6,8±0,8, а в группе 3б — 6,3±1,0. Во влагалище уровень микробной массы составил в 1-й группе — 7,0±0,8, во 2-й группе — 7,5±0,7, в группе 3а — 7,2±0,6 и в группе 3б — 7,4±0,8. Таким образом, уровень бактериальной массы влагалища во всех исследованных группах был приблизительно в 10 раз выше, чем в уретре или цервикальном канале. Этот факт свидетельствует о высокой степени физиологической микробной обсемененности влагалища по сравнению с другими биотопами. Отсутствие увеличения общей микробной обсемененности в группе с клиническими проявлениями (Гр. 3) может быть связано

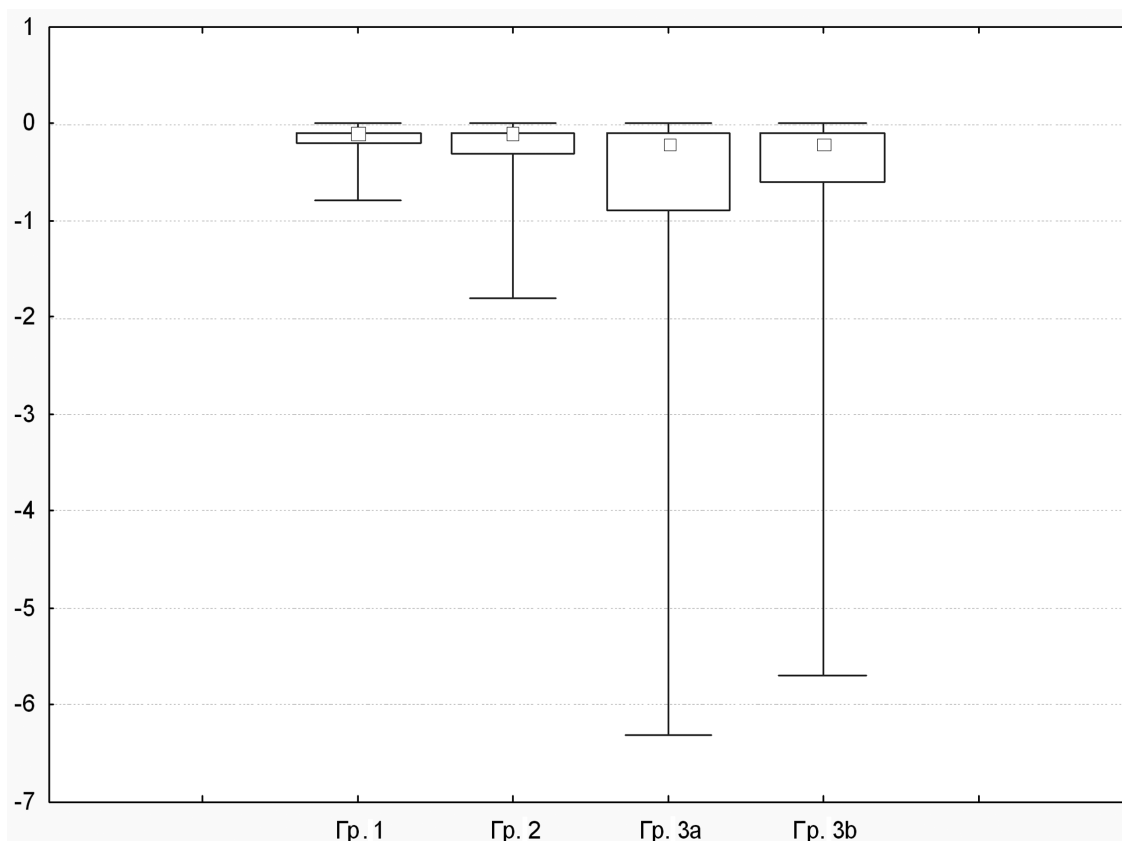


Рис. 1. Диаграмма средних значений относительного количества (Lg_{10}) *Lactobacillus* spp. в четырех группах: Гр. 1 — норма, Гр. 2 — женщины с жалобами без клиники воспаления, Гр. 3а — женщины без жалоб с клиникой воспаления, Гр. 3б — женщины с жалобами и клиникой воспаления (суммарно в трех биотопах — уретра, цервикс, вагина). На диаграмме указаны также минимальные и максимальные значения

с тем, что лишь небольшая часть женщин, обратившихся в медицинское учреждение, имела выраженные признаки воспалительного процесса в урогенитальном тракте.

Следует отметить, что абсолютные количественные показатели ПЦР в реальном времени находятся в прямой зависимости от техники взятия биопробы, поэтому для анализа были использованы также и относительные количественные показатели, позволяющие снизить эту зависимость. Относительное количество лактобацилл определяли по разнице абсолютных количеств лактобацилл и общей бактериальной массы в виде Lg_{10} . Средние значения относительного количества лактобацилл, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что в группах с клиническими симптомами воспаления, независимо от того сопровождаются ли они жалобами (Гр. 3б) или жалобы отсутствовали (Гр. 3а), обнаружено достоверное снижение среднего количества лактобацилл по сравнению с нормой (в обоих случаях $p < 0,01$). Снижение количества лактобацилл в Гр. 3 («клиника») было обнаружено в 27,1% случаев суммарно по трем биотопам. Из них в 17,9% случаев наблюдалось выраженное снижение количества лактобацилл (более чем на 1 по-

рядок меньше, чем общее количество бактерий), а в 9,2% — умеренное снижение (на 0,5–1 порядок меньше, чем общее количество бактерий). Наличие в Гр. 3 (клиника) женщин как с нормальным, так и сниженным количеством лактобацилл нашло отражение в выраженном разбросе показателей количества лактобацилл в этой группе. В подавляющем большинстве случаев заметное снижение количества лактобацилл наблюдалось одновременно в трех биотопах или сочеталось с умеренным снижением количества лактобацилл в другом/других биотопах. Умеренное снижение количества лактобацилл наблюдалось как в одном, так и в двух и трех биотопах одновременно. Во 2-й группе (жалобы без клиники) только у 1-й женщины было выявлено выраженное снижение количества лактобацилл одновременно в трех биотопах, во всех остальных случаях количество лактобацилл было нормальным. В 1-й группе (норма) у двух женщин и только в цервикальном канале было обнаружено умеренное снижение количества лактобацилл.

Дальнейший анализ биоты в двух подгруппах с учетом объективных клинических данных — 3а (при отсутствии жалоб) и 3б (при наличии жалоб) продемонстрировал полное отсутствие

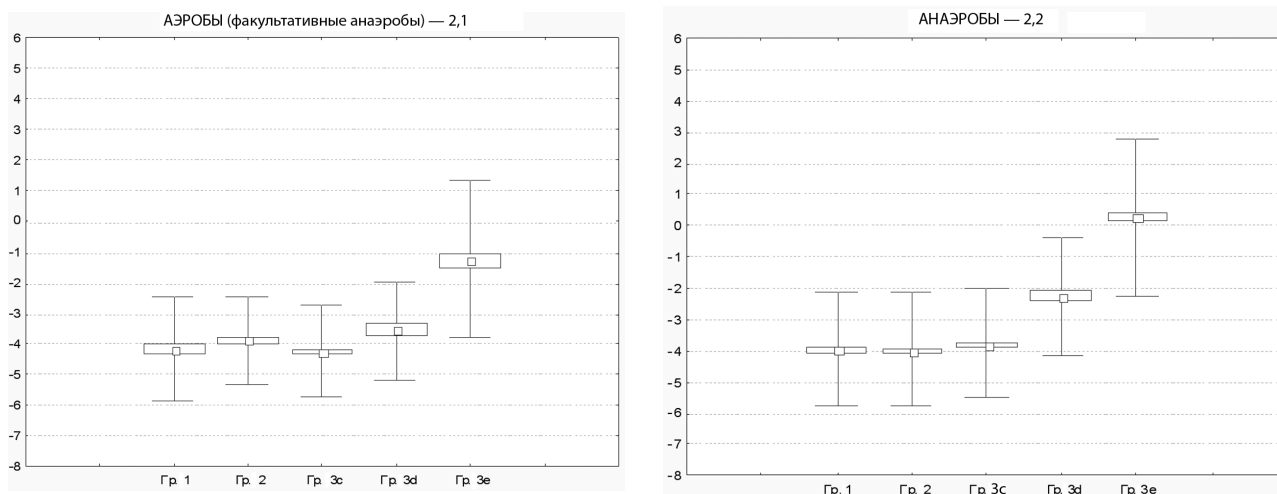


Рис. 2. (2,1, 2,2). Диаграммы средних значений относительного суммарного количества (Lg_{10}) аэробных (2,1) и анаэробных (2,2) бактерий: Гр. 1 — норма, Гр. 2 — женщины с жалобами без клиники воспаления, Гр. 3с — женщины с клиникой воспаления и нормальным количеством лактобацилл, Гр. 3д — женщины с клиникой воспаления и умеренно сниженным количеством лактобацилл, Гр. 3е — женщины с клиникой воспаления и выраженным снижением количества лактобацилл. На диаграмме показаны средние, стандартные ошибки и стандартные отклонения

каких-либо различий между ними. Вероятно, отсутствие жалоб при наличии объективных симптомов, может отражать достаточно длительно существующие изменения, которые женщины воспринимают как свое обычное, «нормальное» состояние. Полученные нами данные согласуются с известным фактом течения бактериального вагиноза в 50% случаев без какой-либо клинической симптоматики [1].

Учитывая важнейшую роль лактобациллы в формировании нормального биоценоза у женщин репродуктивного возраста и с целью выяснения возможных этиологических причин развития клинической симптоматики у женщин с разным количеством лактобацилл, все образцы из 3-й группы (клиника) пациенток разделили на три подгруппы в зависимости от уровня лактобацилл: 3с — образцы с нормальным количеством лактобацилл, 3д — с умеренным снижением, 3е — с выраженным снижением количества лактобацилл. На рисунке 2 (а, б) показано суммарное количество аэробных и анаэробных бактерий относительно лактобацилл. В образцах с выраженным снижением уровня лактобацилл количество аэробных и анаэробных условно-патогенных бактерий было достоверно больше, по отношению к образцам с умеренным снижением уровня лактобацилл (в обоих случаях $p < 0,001$), причем увеличение количества анаэробных бактерий было выражено значительно сильнее, чем аэробных. В образцах с умеренно сниженным количеством лактобацилл также наблюдается достоверно увеличенный уровень аэробных ($p < 0,01$) и анаэробных бактерий ($p < 0,001$) по отношению к образцам с нормальным количеством лактоба-

цилл. Образцы с нормальным количеством лактобацилл из разных групп (норма, жалобы без клиники, клиника) не различались между собой как по количеству аэробных, так и анаэробных бактерий. Таким образом, суммарное количество аэробных и анаэробных бактерий в образцах, полученных от пациенток с объективными клиническими симптомами и нормальным содержанием лактобацилл, не отличалось от такового у здоровых женщин. Количественная оценка отдельных групп аэробных и анаэробных бактерий также не выявила различий между тремя разными группами (норма, жалобы без клиники, клиника) с нормальным количеством лактобацилл.

Как упоминалось выше, в большинстве случаев выраженное снижение количества лактобацилл относилось ко всем биотопам урогенитального тракта, то есть имело системный характер, отражая серьезные изменения состава биоты, свойственные бактериальному вагинозу. Является ли умеренное снижение лактобацилл фазой развития выраженного дисбиоза или эта форма дисбиотических изменений, свойственная конкретным женщинам? Какие бактерии в первую очередь чрезмерно размножаются при умеренном снижении количества лактобацилл, отличаются ли они от тех, которые играют ведущую роль при выраженных дисбиотических расстройствах мочеполовой системы, неотъемлемой частью которого является выраженное снижение количества лактобацилл?

На рисунке 3 представлены данные о «приросте» количества условно-патогенных бактерий в образцах из группы с объективными клиническими симптомами на фоне умеренного и выраженно-

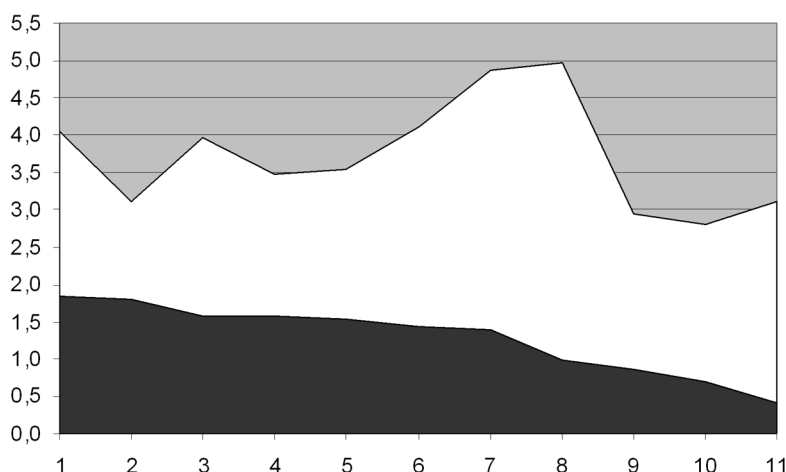


Рис. 3. «Прирост» среднего количества (Lg_{10}) бактерий относительно их среднего уровня при нормальном количестве лактобацилл: черное поле — при умеренном снижении количества лактобацилл ($Lg_{10}=0,5-1$), белое поле — при выраженном снижении количества лактобацилл ($Lg_{10}>1$). 1. *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* 2. *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* 3. *Eubacterium spp.* 4. *Peptostreptococcus spp.* 5. *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* 6. *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* 7. *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* 8. *Atopobium vaginae*. 9. *Enterobacteriaceae*. 10. *Streptococcus spp.* 11. *Staphylococcus spp.*

го снижения лактобацилл относительно их уровня при нормальном уровне нормобиоты. Данные, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о том, что при умеренном снижении количества лактобацилл наибольший «прирост» количества бактерий демонстрируют такие группы анаэробных бактерий, как *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* и *Eubacterium spp.*, а наименьший — группы аэробных бактерий *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Достоверное увеличение количества бактерий (по отношению к их уровню при нормальном количестве лактобацилл) было обнаружено для следующих групп бактерий: *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* ($p<0,001$), для *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.* ($p<0,01$), для *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.* ($p<0,05$). Недостоверными оказались различия для *Atopobium vaginae* и *Staphylococcus spp.* При выраженном снижении количества лактобацилл наиболее значительное увеличение демонстрируют *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* Достоверными были различия всех исследованных бактерий с соответствующим их уровнем при нормальном количестве лактобацилл (для всех бактерий $p<0,001$).

Таким образом, приблизительно у 30% женщин с объективными клиническими симптомами, были обнаружены системные (в пределах урогенитального тракта) дисбиотические изменения

разной степени выраженности, связанные со снижением количества лактобацилл и увеличением количества всех исследованных условно-патогенных бактерий, в большей степени анаэробных и в меньшей степени — аэробных.

Для выяснения вопроса о роли других условно-патогенных микроорганизмов в появлении субъективных и объективных клинических симптомов при нормальном уровне лактобацилл был проведен анализ встречаемости таких возбудителей, как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* и *Candida spp.* в диагностически значимых количествах в обследованных группах. Результаты, представленные на рисунке 4, свидетельствуют о том, что *Mycoplasma hominis* была выявлена только в группах с объективными клиническими симптомами (Гр. 3) и она обнаруживалась достоверно чаще при сниженном количестве лактобацилл относительно группы с нормальным количеством лактобацилл ($p<0,05$). По биотопам *Mycoplasma hominis* в группе с нормальным количеством лактобацилл выявлялась в одном из биотопов — уретре или влагалище, а в группе со сниженным количеством лактобацилл она выявлялась как в одном биотопе (чаще в уретре или влагалище), так и в двух или трех урогенитальных биотопах.

Ureaplasma (urealiticum + parvum) достоверно чаще, чем в контроле (34% против 13%, $p<0,05$), обнаруживалась при наличии объективных клинических симптомов и нормальном количестве лактобацилл. Во 2-й группе (жалобы без клиники) *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* и 3-й группе 3de (клиника с умеренно и выражено сниженным количеством лактобацилл) была выявлена в 30%

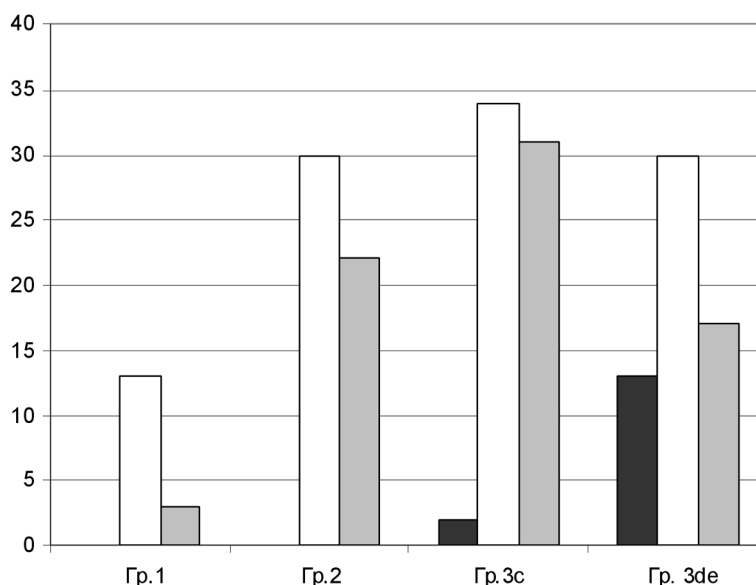


Рис. 5. Встречаемость (%) *Mycoplasma hominis* (черные столбцы), *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* (неокрашенные столбцы) и *Candida albicans* (серые столбцы) в исследованных группах. Гр. 1 (норма), Гр. 2 (жалобы без клиники), Гр. 3с (клиника с нормальным уровнем лактобацилл), Гр. 3де (клиника со сниженным уровнем лактобацилл)

случаев против 13% в группе контроля, однако эти различия оказались недостоверными. По биотопам в норме *Ureaplasma (urealiticum + parvum)*, как правило, встречалась в одном из биотопов: в уретре или влагалище. С появлением жалоб *Ureaplasma* можно было обнаружить как в одном, двух, так и одновременно в трех биотопах.

Грибы рода *Candida* достоверно чаще, чем в контроле, были определены во 2-й группе (жалобы без клиники) — 22% против 3% ($p < 0,05$) и в 3-й группе 3де (клиника с умеренно и выражено сниженным количеством лактобацилл) — 17% против 3% ($p < 0,05$). Однако, наиболее часто дрожжеподобные грибы обнаруживались в группе женщин с объективными клиническими симптомами воспаления на фоне нормального количества лактобацилл (Гр. 3с) 34% против 3% в контроле ($p < 0,001$). По биотопам грибы рода *Candida* в норме, как правило, встречались только в одном биотопе — во влагалище. С появлением жалоб *Candida* можно было обнаружить в любом из биотопов — уретре, цервикальном канале или влагалище как в одном, двух, так и одновременно в трех биотопах.

Таким образом, причиной возникновения жалоб у женщин при отсутствии объективной клинической симптоматики могут служить грибы рода *Candida* и, возможно, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)*, что требует дополнительных клинико-лабораторных исследований. А у женщин, имеющих объективные клинические симптомы воспаления со стороны мочеполового тракта, при отсутствии дисбиотических нарушений, включающих снижение количества лак-

тобацилл, причиной развития клинической симптоматики могут служить грибы рода *Candida*, *Ureaplasma* и в значительно меньшей степени — *Mycoplasma hominis*, так как последний микроорганизм чаще встречается при снижении уровня лактобацилл.

Заключение

Почти у 30% женщин, обратившихся в кожно-венерологический диспансер №19 г. Москвы с лечебной или профилактической целью, отмечено умеренное или выраженное снижение уровня лактобацилл в клинических образцах из урогенитального тракта. Снижение количества лактобацилл сопровождалось увеличением как количества анаэробных (в большей степени), так и аэробных (в меньшей степени) бактерий. При умеренном и выраженном снижении лактобацилл ведущее значение в развитии клинических симптомов имели разные группы бактерий: умеренное снижение лактобацилл сопровождалось наиболее выраженным увеличением количества таких бактерий, как *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp., Lachnobacterium spp./Clostridium spp. и Eubacterium spp.*; выраженное снижение количества лактобацилл сопровождалось наиболее значимым увеличением количества таких бактерий, как *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* Дисбиотические изменения при выраженном снижении лактобацилл обнаруживались одновременно во всех биотопах мочеполовой системы, то есть имели системный характер. На фоне нормального уровня лактобацилл профиль аэробной и анаэробной биоты у жен-

щин с объективными клиническими симптомами не отличался от такового у здоровых женщин, в то же время в этих же образцах *Candida spp.* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* в диагностически значимых количествах встречались достоверно чаще, чем в контроле. Достоверное увеличение встречаемости этих микроорганизмов обнаружено также у женщин с субъективными симптомами при отсутствии объективных клинических симптомов. *Mycoplasma hominis* встречалась только у женщин с объективной клинической симптоматикой, частота обнаружения ее была выше при снижении уровня лактобацилл.

Использование метода ПЦР в реальном времени и соответствующих тест-систем дает возможность учитывать этиологические особенности развития объективных и субъективных симптомов урогенитальных заболеваний, вызванных условно-патогенной биотой, что может быть эффективным для установления патогенеза заболевания, а также при выборе направленной терапии.

Литература

1. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / Amsel R. [et al.] // The American Journal of Medicine. — 1983. — Vol. 74, N 1. — P. 14–22.

2. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? / Schwierz A. [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. — 2006. — Vol. 17, N 4. — P. 1–7.

Статья представлена А. М. Савичевой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

FEATURES OF UROGENITAL TRACT'S BIOTA DETERMINED BY MEANS OF REAL-TIME PCR AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Boldyreva M. N., Lipova E. V., Alexeev L. P.,
Vitvitskaya Ju. G., Gouskova I. A.

■ **Summary:** Moderate or expressed reduction of *Lactobacillus* volumes were revealed among some 30% of women tested in medical institution either for the purpose of periodic examination or due to their complaints. Reduction of *Lactobacillus* was attended predominant increased frequencies of anaerobic bacteria as well as detection *M. hominis*. *Microorganisms Candida spp* and *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* were detected among the women with complaints though no objective symptoms at the background of normal *Lactobacillus* volumes.

■ **Key words:** real time PCR; normal biota; opportunistic biota; bacterial vaginosis; uro-genital tract; reproductive period.

■ Адреса авторов для переписки

Болдырева Маргарита Николаевна —
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.
E-mail: institut@immune.umos.ru

Липова Елена Валерьевна —
Российская медицинская академия последипломного образования
(ГОУ ДПО РМАПО).
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАПО.
E-mail: info@rmapo.ru

Алексеев Леонид Петрович —
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.
E-mail: institut@immune.umos.ru

Витвицкая Юлия Геннадиевна —
Российская медицинская академия последипломного образования
(ГОУ ДПО РМАПО).
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАПО.
E-mail: info@rmapo.ru

Гуськова Ирина Алексеевна —
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.
E-mail: institut@immune.umos.ru

Boldyreva Margarita N. —
National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia,
115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24/ 2.,
E-mail: institut@immune.umos.ru

Lipová Elena V. —
Russian's Post-Educational Medical Academy.
123995, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, RMAPO.
E-mail: info@rmapo.ru

Alexeev Leonid P. —
National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia,
115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24/ 2.,
E-mail: institut@immune.umos.ru

Vitvitskaya Julia G. —
Russian's Post-Educational Medical Academy.
123995, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, RMAPO.
E-mail: info@rmapo.ru

Gouskova Irina A. —
National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia,
115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24/ 2.,
E-mail: institut@immune.umos.ru