

Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом

Литвинова Л.С.¹, Кириенкова Е.В.¹, Аксенова Н.Н.¹, Газатова Н.Д.¹,
Затолокин П.А.²

Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome

Litvinova L.S., Kiriienkova Ye.V., Aksyonova N.N., Gazatova N.D., Zatolokin P.A.

¹ Балтийский федеральный университет им. И. Канта, г. Калининград

² Областная клиническая больница, г. Калининград

© Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н. и др.

В процессе формирования метаболического синдрома происходит изменение количественных характеристик иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля крови. Согласно данным проведенного исследования, у больных метаболическим синдромом регистрировалось повышенное сывороточное содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN γ и TGF- β) при снижении IL-10. Уровень сывороточного IL-1 у лиц с метаболическим синдромом находился в пределах нормы. Вместе с тем у пациентов с метаболическим синдромом имело место достоверное уменьшение содержания в крови CD3- и CD4-T-лимфоцитов и, напротив, повышение числа активированных T- (CD25⁺) и B (CD23⁺)-лимфоцитов, а также моноцитов (CD14⁺). Выявленные изменения характеризуют наличие у больных метаболическим синдромом субклинического хронического воспаления, которое может быть следствием компенсаторных иммунных реакций, развивающихся на фоне ослабления адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: метаболический синдром, цитокины, лимфоциты.

In the formation of metabolic syndrome there is a change of the quantitative characteristics of immunocompetent cells and blood cytokine profile. According to our study, the elevated serum content of inflammatory cytokines (IL-6, IFN γ and TGF- β), in the cases of IL-10 decrease, was detected in patients with metabolic syndrome. The level of serum IL-1 in patients with metabolic syndrome was within normal parameters. With it, there was a significant decrease in the percentage of blood CD3- and CD4-T-lymphocytes, and, conversely, an increase in the number of activated T (CD25⁺) and B (CD23⁺)-lymphocytes and monocytes (CD14⁺) has been in patients with metabolic syndrome. This revealed changes, is characterized by the presence of subclinical chronic inflammation in metabolic syndrome patients. It can be the result of compensatory immune responses developing in the weakening of adaptive immunity.

Key words: metabolic syndrome, cytokines, lymphocytes.

УДК 616-098-008.9:577.27:577.175.14

Введение

Выделение пациентов с метаболическим синдромом (МС) имеет большую клиническую значимость, поскольку это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, в том числе таких, как атеросклероз и сахарный диабет, занимающих лидирующие позиции среди причин смертности населения [6].

Ожирение является одним из обязательных признаков МС. Оно само по себе является независимым

фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным, полученным в последние десятилетия, жировая ткань является активным гормональным органом. Установлено, что секретируемые адипоцитами гормоноподобные вещества — адипокины — участвуют в регуляции не только энергетических, но и иммунологических процессов, непрерывно происходящих в организме под влиянием факторов внутренней и внешней среды [20, 21]. Помимо адипокинов жировая ткань вырабатывает такие медиаторы, как фактор некроза опухолей (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), IL-6, эстрогены, протеины PАС, апелин и др. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что

развитие метаболического синдрома тесно ассоциировано с дисфункцией иммунной системы, как клеточного, так и гуморального ее звеньев, и многие исследователи в этой области рассматривают метаболический синдром в качестве модели субклинического хронического воспаления [6]. В целом можно предполагать, что состояние иммунной системы является одним из определяющих факторов развития МС.

Цель исследования — изучить иммунологические изменения, ассоциированные с развитием МС.

Материал и методы

Группа исследования состояла из 44 пациентов (из них 23 мужчины и 21 женщина в возрасте от 48 до 64 лет) с МС, поступивших на лечение в отделение реконструктивной и пластической хирургии областной клинической больницы г. Калининграда. Диагноз «метаболический синдром» устанавливался согласно классификации ВОЗ (1998). Исследования проводили у больных МС до проведения им коррекционных мероприятий (индекс массы тела (ИМТ) составил от 35,6 до 42,4). В контрольную группу вошли 15 здоровых человек с нормальным ИМТ (с 18,9 до 24,9). Эта группа была сопоставима с группой исследования по возрастным и гендерным характеристикам.

Венозную гепаринизированную кровь (25 ЕД/мл) выдерживали при температуре 37 °С в течение 40—60 мин для отделения лейкоцитов от эритроцитов. Лейкоциты наслаивали на градиент Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) (1,077 г/см³) в соотношении 1 : 1 и центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 45 мин. Образовавшееся кольцо из мононуклеарных клеток (МНК) собирали автоматической пипеткой в центрифужную пробирку. Далее клетки трижды отмывали средой RPMI-1640 (Sigma, США), центрифугируя их каждый раз в течение 10 мин при 1 500 об/мин и ресуспендируя в среде RPMI-1640. Подсчет клеточности и определение жизнеспособности клеток проводили с помощью автоматического счетчика клеток (Countess Automated Cell Counter, Invitrogen, США) с использованием 0,4%-го красителя трипанового синего (Invitrogen, США). Доля живых клеток, не содержащих краситель, составляла не менее 95%.

Определение поверхностных маркеров CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD19⁺, CD22⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD14⁺ осуществляли методом проточной лазерной двухцветной цитометрии с использованием моноклональных антител (МКАТ), меченных флюоресцентными мет-

ками (FITC и PE) (Abcam, Великобритания и «Сорбент», Россия). Для этого в микропробирку вносили 50 мкл клеточной суспензии и затем 5 мкл МКАТ. После инкубации (30—45 мин при температуре 4 °С) клетки отмывали 2 раза и ресуспендировали в 200 мкл фосфатно-солевого буфера (pH 7,2—7,4). Регистрацию результатов проводили на проточном цитофлюориметре Guava EasyCite Plus (Guava Technologies (США) Millipore) с использованием программы Guava ExpressPlus (Guava Technologies, США).

Для определения сывороточных цитокинов не стабилизированную гепарином кровь выдерживали при температуре 37 °С в течение 40—60 мин. После центрифугирования при 1 500 об/мин в течение 10 мин сывороточные образцы отделяли от клеточной массы и хранили их в замороженном состоянии до выполнения анализа. Процедуру выполнения ИФА проводили согласно инструкциям компаний-производителей использованных тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия; DRG Diagnostics, Германия).

Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический ранговый критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2005 г. Международной федерацией диабета было дано новое определение МС, согласно которому МС включает в себя абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение системы гемостаза и хроническое субклиническое воспаление [6]. У больных МС отмечается предрасположенность к развитию воспалительного состояния, проявляющегося повышением уровня в крови С-реактивного белка (СРБ). В настоящее время повышение сывороточного СРБ ассоциируют с повышенным риском развития атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа (СД-2), МС и связанных с ними ос-

ложнений. Одной из возможных причин такого повышения считают избыток жировой ткани, продуцирующей провоспалительные цитокины [14, 23]. Поэтому представляло интерес исследовать содержание в крови цитокинов, участвующих в патогенезе воспалительного процесса. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом ($X \pm m$)

Параметр	Здоровые доноры (15 человек)	Пациенты с МС (44 человека)
IL-1	0,65 ± 0,34	0,586 ± 0,072
IL-4	1,14 ± 0,91	0,54 ± 0,31
IL-6	1,93 ± 0,48	4,90 ± 1,93*
IL-10	6,32 ± 2,86	3,79 ± 1,66*
IFN-γ	6,29 ± 0,69	10,88 ± 4,54*
TNF-α	3,82 ± 0,84	28,28 ± 15,79*
TGF-β	25,35 ± 5,36	33,46 ± 12,36*

* Здесь и в табл. 2 достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями здоровых доноров ($p < 0,05$).

Как следует из представленных данных, у больных МС сывороточный уровень IL-1 значимо не отличался от контрольных значений, тогда как уровень IL-6 был достоверно выше нормы ($p < 0,05$). Известно, что промотор гена *СРБ* содержит регуляторные последовательности, взаимодействующие как с IL-1, так и с IL-6 [10]. Следует иметь в виду, что не только IL-1 и IL-6, но и другие провоспалительные цитокины обладают способностью стимулировать синтез *СРБ* клетками печени [1, 4].

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, сывороточный уровень TNF-α у больных МС превышал контрольные значения в 9 раз. Повышение TNF-α может, в частности, свидетельствовать о клеточном повреждении и усилении апоптоза клеток печени и других паренхиматозных органов [2]. Кроме того, у больных МС также было отмечено достоверное повышение концентрации в сыворотке крови IFN-γ. Известно, что этот цитокин является индуктором классической активации макрофагов. Он стимулирует макрофагальную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, -6 и TNF-α), ингибируя продукцию ими противовоспалительных медиаторов, таких как IL-4 и IL-10, а также зависящие от этих цитокинов процессы биосинтеза антител [4]. В собственных исследованиях сывороточный уровень IL-4 у больных МС значимо не отличался от

нормы, тогда как значения IL-10 были достоверно снижены (табл. 1). Возможно, такое снижение сывороточного IL-10 может быть связано с действием IL-6 и TNF-α, которые, как известно, способны супрессировать синтез и высвобождение IL-10, осуществляемый мононуклеарными клетками [4].

Большое значение в патогенезе ожирения играет TGF-β. Почти каждая клетка организма потенциально способна продуцировать данный цитокин и имеет к нему рецепторы. TGF-β стимулирует пролиферацию преадипоцитов и тем самым способствует увеличению массы жировой ткани [12, 18]. Результаты исследования, касающиеся TGF-β, были вполне ожидаемы. У больных МС уровень TGF-β в сыворотке крови оказался достоверно повышенным ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Поскольку TGF-β активно вовлечен в регуляцию иммунных реакций, его влияние на жировую ткань может быть не только прямым, но и опосредованным — через модуляцию функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

В целом у больных МС регистрировалось повышенное содержание IL-6, IFN-γ и TGF-β в крови, тогда как уровень IL-10, напротив, оказался сниженным. Сывороточное содержание IL-1 у больных МС варьировало в пределах нормы.

Важнейшей особенностью адаптивной системы иммунитета является избирательное вовлечение в иммунный ответ лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к определенным антигенным детерминантам [4, 9, 10]. Этот процесс осуществляется с участием взаимно усиливающих активность друг друга различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Следует отметить, что исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в большинстве случаев не является диагностически значимым, однако позволяет оценивать распространенность, тяжесть заболевания, а также патогенетические особенности воспалительного процесса [4, 9, 10]. В настоящий момент исследование фенотипического профиля лимфоцитов при воспалительных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза находится на стадии накопления данных [7].

Согласно полученным данным, абсолютное количество лимфоцитов у больных МС статистически значимо превышало аналогичные значения у здоровых доноров. Вместе с тем у этих больных было отмечено значимое уменьшение относительного содержания

CD3⁺-Т-лимфоцитов за счет снижения субпопуляций CD4⁺-Т-клеток (табл. 2).

Из представленных данных следует, что абсолютное и относительное содержание CD25⁺-лимфоцитов, а также абсолютное значение CD4⁺-CD25⁺-Т-клеток

Таблица 2
Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с метаболическим синдромом ($X \pm m$)

Параметр	Здоровые (33 человека)	МС (33 человека)
Лимфоциты, Г/л	2,03 ± 0,30	2,25 ± 0,51*
CD3, %	65,02 ± 17,48	56,06 ± 14,39*
CD3, Г/л	1,29 ± 0,21	1,32 ± 0,42
CD4, %	42,15 ± 10,25	35,22 ± 10,70*
CD4, Г/л	0,80 ± 0,17	0,84 ± 0,29
CD8, %	24,30 ± 5,87	21,12 ± 7,37
CD8, Г/л	0,48 ± 0,13	0,48 ± 0,23
CD4/CD8	1,76 ± 0,58	2,06 ± 1,17
CD3/CD4, %	40,67 ± 12,48	34,99 ± 9,99*
CD3/CD4, Г/л	0,75 ± 0,17	0,79 ± 0,30
CD3/CD8, %	19,90 ± 6,88	19,26 ± 7,41
CD3/CD8, Г/л	0,39 ± 0,15	0,44 ± 0,23
CD 25, %	1,54 ± 1,33	2,57 ± 0,37*
CD 25, Г/л	0,03 ± 0,02	0,06 ± 0,05*
CD4/CD25, %	0,77 ± 0,71	1,20 ± 1,10
CD4/CD25, Г/л	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02*
CD16, %	18,64 ± 6,11	18,96 ± 7,64
CD16, Г/л	0,36 ± 0,15	0,43 ± 0,21
CD56, %	13,90 ± 6,85	11,36 ± 6,74
CD56, Г/л	0,24 ± 0,15	0,26 ± 0,17
CD16/CD56, %	8,41 ± 4,88	7,17 ± 5,62
CD 16/56, Г/л	0,17 ± 0,10	0,16 ± 0,14
CD23, %	0,73 ± 0,57	1,38 ± 1,17*
CD23, Г/л	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,03*
CD19, %	11,32 ± 4,29	9,48 ± 4,50
CD 19, Г/л	0,15 ± 0,090	0,22 ± 0,13
CD19/CD23, %	0,41 ± 0,27	1,32 ± 1,87*
CD 19/23, Г/л	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,04*
CD14, %	4,70 ± 2,01	6,15 ± 2,92*
CD14, Г/л	0,14 ± 0,04	0,19 ± 0,09*

у больных МС были значимо выше соответствующих показателей здоровых доноров. Известно, что молекула CD25⁺ представляет собой α-цепь рецептора к ИЛ-2. Субпопуляция CD25⁺-Т-лимфоцитов состоит из двух типов клеток: лимфоцитов с высокой экспрессией антигена CD25⁺ (собственно регуляторные Т-клетки — CD25^{high}) и клеток с низкой экспрессией CD25⁺, так называемые недавно активированные Т-клетки (CD25^{dim}). Согласно современным представлениям, регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в сдерживании развития аутоиммунных заболеваний и иммунных реакций, вызванных экзогенными антигенами [8, 16, 19]. Их основная биологическая функция — поддержание клонального баланса среди лимфоид-

ных клеток и предотвращение избыточной активации иммунной системы. Повышение содержания в крови CD4⁺CD25⁺-Т-клеток может происходить при воспалительных процессах любой этиологии [13]. Один из механизмов, за счет которого CD4⁺CD25⁺ реализуют свой супрессорный потенциал, связан с действием внутриклеточных перфоринов и гранзимов [17]. Эти медиаторы могут оказывать прямой цитотоксический эффект как на эффекторные CD8⁺, так и на хелперные CD4⁺-Т-лимфоциты [22]. Цитотоксический эффект регуляторных Т-клеток проявляется только при их непосредственном контакте с клеткой-мишенью. Однако более значимая роль в негативной регуляции иммунных реакций, по-видимому, принадлежит вырабатываемым этими клетками медиаторами. Наиболее изученными из них являются TGF-β1 и ИЛ-10 [15]. Выявленное повышение содержания в крови CD25⁺ и CD4⁺CD25⁺-клеток у больных МС связано, вероятно, с универсальной реакцией иммунной системы, направленной на предотвращение избыточного воспаления и связанных с ним осложнений.

Согласно полученным данным, у больных МС имело место повышенное содержание в крови активированных CD19⁺CD23⁺-В-клеток (табл. 2). Возможно, рост содержания этих клеток в крови обусловлен антигенной стимуляцией иммунной системы со стороны модифицированных липопротеидов. Так, данные согласуются с исследованиями В.Д. Забелиной и соавт., которые установили, что иммунный статус больных МС характеризуется повышенной активностью гуморального иммунитета и несколько сниженной активностью Т-клеточного звена иммунитета [3].

У больных МС также было отмечено статистически достоверное в сравнении с нормой повышение абсолютного и относительного содержания CD14⁺-клеток (табл. 2). Молекула CD14 представляет собой рецептор для комплекса липополисахарида (ЛПС) и ЛПС-связывающего белка. CD14 экспрессируется на макрофагах и моноцитах. Эта молекула участвует в активации макрофагальных клеток через механизм, опосредуемый Toll-подобным рецептором 4. Возможно, повышение содержания в крови CD14⁺-Т-клеток связано с развитием хронического субклинического воспаления [6], связанного с продукцией жировой тканью провоспалительных цитокинов [21, 23].

Заключение

Анализируя вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что в процессе формирования МС

происходит изменение количественных характеристик иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля крови. Выявленные изменения указывают на наличие у больных МС субклинического хронического воспаления, которое имеет свои отличительные черты и особенности. Важная роль в поддержании этого воспаления может принадлежать жировой ткани, которая сама является источником провоспалительных гормонов и цитокинов, а также может содержать в себе иммунокомпетентные клетки, которые в ответ на эндогенную стимуляцию продуцируют медиаторы, поддерживающие воспаление. Можно сделать предположение, что хроническое воспаление у больных МС может являться следствием компенсаторных иммунных реакций, развивающихся на фоне ослабления адаптивного иммунитета.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы» (ГК № П329, П405, П709).

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 627 с.
2. Буверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. № 6. С. 33—36.
3. Забелина В.Д., Земсков В.М., Мкртумян А.М. и др. Характеристика иммунной системы у пациентов с метаболическим синдромом // Терапевт. арх. 2004. Т. 76, № 5. С. 66—72.
4. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. № 2. С. 77—79.
5. Колуэлл Дж. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении: пер. с англ. М: Бином, 2007. 288 с.
6. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие / под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. М.: Мед. книга, 2007. 266 с.
7. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях: обзор литературы. М., 2006. 34 с.
8. Чередеев А.Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клинич. лаб. диагностика. 1999. № 6. С. 25—32.
9. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном

ответе // Вестн. РАМН. 1999. № 4. С. 25—29.

10. Ярилин А.А. Основы иммунологии / под ред. А.А. Ярилина. М.: Медицина, 1999. 608 с.
11. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. 2001. № 4. С. 16—20.
12. Agrawal A., Cha-Molstad H., Samols D., Kushner I. Overexpressed nuclear factor-kappaB can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBPbeta and signal transducer and activator of transcription-3 // Immunology. 2003. V. 108, № 4. P. 539—547.
13. Aihara K., Ikeda Y., Yagi S. et al. Transforming Growth Factor-β1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome // Cardiol. Res. Pract. 2010. V. 2011. P. 175381.
14. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. V. 116, № 5. P. 949—959.
15. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis // Circulation. 2003. V. 107, № 3. P. 398—404.
16. Dieckmann D., Bruett C.H., Ploettner H. et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells // J. Exp. Med. 2002. V. 196, № 2. P. 247—253.
17. Graca L., Cobbold S.P., Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts // J. Exp. Med. 2002. V. 195, № 12. P. 1641—1646.
18. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W. et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death // Immunity. 2004. V. 21, № 4. P. 589—601.
19. Ikejima K. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat // Gastroenterology. 2002. V. 122. P. 1399—1410.
20. Karim M., Bushell A.R., Wood K.J. Regulatory T-cells in transplantation // Current Opinion in immunology. 2002. V. 14, № 5. P. 584—591.
21. Matthaei S, Stumvoll M., Kellner M., Haring H.-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance // Endocr. Rev. 1999. V. 21, № 6. P. 585—618.
22. Sultan A., Strodtloff D., Robertson A.K. et al. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice // Circ. Res. 2009. V. 104, № 8. P. 961—968.
23. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator // Immunity. 1997. V. 7, № 4. P. 445—450.
24. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. 2003. V. 112, № 12. P. 1796—808.

Поступила в редакцию 18.10.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

Л.С. Литвинова — д-р мед. наук, зав. лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий инновационного парка БФУ им. И. Канта (г. Калининград).

Е.В. Кириенкова — канд. мед. наук, доцент лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий инновационного парка БФУ им. И. Канта (г. Калининград).

Н.Н. Аксенова — врач-лаборант лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий инновационного парка БФУ им. И. Канта (г. Калининград).

Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н. и др. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара...

Н.Д. Газатова — науч. сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий инновационного парка БФУ им. И. Канта (г. Калининград).

П.А. Затолокин — канд. мед. наук, зав. отделением реконструктивной и пластической хирургии ОКБ (г. Калининград).

Для корреспонденции

Литвинова Лариса Сергеевна, тел.: 8 (4012) 59-55-95, доб. 6631, 8-911-482-0489; e-mail: larisalitvinova@yandex.ru