

Генетические маркеры дыхательных расстройств у новорожденных

Р.З.Богданова¹, А.И.Фатыхова¹, К.В.Данилко², В.В.Викторов², Т.В.Викторова²

¹Городская детская клиническая больница №17, Уфа;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Лечение дыхательных расстройств, представленных у новорожденных респираторным дистресс-синдромом и пневмонией, является важной частью неонатологии. Этиология дыхательных расстройств и их инфекционных осложнений многофакторная, включая генетическую предрасположенность. Обследовано 108 больных с дыхательными расстройствами периода новорожденности – основная группа, и 104 здоровых новорожденных ребенка (группа контроля) на предмет генетической предрасположенности к дыхательным расстройствам. Изучены полиморфные локусы генов белков В и D системы сурфактанта, генов интерлейкинов 10 и 1 β , генов ангиотензин – превращающего фермента. Установлено, что маркерами устойчивости к развитию дыхательных расстройств периода новорожденности является генотип II инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ ($\chi^2 = 8,95, p = 0,011$), генотип Inv/330 4-го интрона гена сурфактантного белка В (0,93%, $p = 0,033$). Аллель D полиморфного локуса гена АПФ является маркером предрасположенности новорожденных к дыхательным расстройствам ($\chi^2 = 6,08, p = 0,014$). Подгруппа РДС ($n = 72$) разделилась на группу детей без инфекционных осложнений ($n = 24$) и с наличием последних ($n = 48$). Установлено, что генотип СС полиморфного локуса 32 С >Т гена сурфактантного белка D является маркером устойчивости к развитию инфекционных осложнений РДС ($\chi^2 = 9,329, p = 0,0090$). Аллель А полиморфного локуса – 627С > А гена интерлейкина 10 ассоциирует с развитием инфекционных осложнений РДС. Сравнение основной группы с контролем по другим полиморфным локусам существенных различий не выявило.

Ключевые слова: синдром дыхательных расстройств, новорожденные, сурфактант, ген сурфактантного белка В, ген сурфактантного белка D, ген АПФ, ген ИЛ10, ген ИЛ1 β

Genetic markers of respiratory disorders in the neonate

R.Z.Bogdanova¹, A.I.Fatykhova¹, K.V.Danilko², V.V.Viktorov², T.V.Viktorova²

¹Municipal Children's Clinical Hospital No 17, Ufa;

²Bashkir State Medical University, Ufa

Treatment of respiratory disorders in newborn infants, including pneumonia and respiratory distress syndrome, is the most important part of neonatology. The etiology of respiratory disorders is multifactor, and genetic risk for respiratory distress and infection has been increasingly recognized. We studied 108 newborn infants with respiratory disorders and 104 healthy neonates in control group. The aim of this study was to determine, whether polymorphisms of the surfactant protein B and D genes, genes interleukin -1 β , interleukin -10, and angiotensin – converting enzyme genes are related to the incidence and infection complications of respiratory disorders in newborns. We found that the genotype II of angiotensin – converting enzyme ($\chi^2 = 8,95, p = 0,011$) and the genotype Inv/330 in intron 4 of the surfactant protein B gene (0,93%, $p = 0,033$) is a possible protective genotype for respiratory disorders. The mutant allele D of ACE genes can be associated with respiratory disorders ($\chi^2 = 6,08, p = 0,014$). The RDS group divided to infants without infection complications ($n = 24$) and group with infection complications ($n = 48$). We determined, that genotype CC of polymorphic site 32 C >T surfactant protein D genes may play protective role against infection complications ($\chi^2 = 9,329, p = 0,0090$). The allele A (- 627C > A polymorphism) of interleukin -10 genes association with infection complications of RDS. The frequencies of other genotypes, alleles in respiratory disorders group were not differing from control group.

Key words: respiratory disorder syndrome, neonate, surfactant, surfactant protein B gene, surfactant protein D gene, ACE gene, IL10 gene, IL1 β gene

Лечение респираторных нарушений составляет большую часть практической неонатологии, поскольку ведущим клиническим синдромом в отделениях реанимации новорожденных является дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность системы внешнего дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови или поддержание его за счет включения компенсаторных механизмов [1].

Бурное развитие новых методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ), расширение возможностей фармаколо-

гической коррекции привели к увеличению выживаемости новорожденных с ДН. Однако различные исходы у сопоставимых по гестационному возрасту, экспозиции по кислороду, механической вентиляции, или пищевому дефициту новорожденных предполагают наличие генетической предрасположенности к развитию дыхательных расстройств [2]. К нозологическим единицам, ведущим клиническим синдромом которых у новорожденных является ДН, относятся респираторный дистресс-синдром (РДС) и врожденная пневмония. Оба эти заболевания относятся к многофакторным. Одним из методов изучения генетики многофакторных заболеваний является исследование ассоциации полиморфных вариантов генов, продукты которых предположительно задействованы в развитии патогенетических звеньев заболеваний [3, 4].

Для корреспонденции:

Богданова Рамиля Зайтовна, заведующая организационно-методическим отделом Городской детской клинической больницы №17

Адрес: 450065, Уфа, ул. Свободы, 29

Телефон: (347) 263-5637

Статья поступила 25.04.2008 г., принята к печати 18.11.2008 г.

В настоящее время имеются сообщения о семейных случаях поражения детей, этнических и гендерных различиях, указывающих на вклад генетических факторов в развитие РДС у новорожденных в зависимости от экспрессии генов белков системы сурфактанта [5–7]. Однако, роль генетических факторов в развитии инфекционных осложнений респираторных расстройств в зависимости от уровня экспрессии генов – интерлейкинов (ИЛ) и гена ангиотензин – превращающего фермента (АПФ), конечные продукты которых влияют на степень легочного повреждения и исход заболеваний, остается малоизученной. В связи с вышеизложенным, перечисленные гены могут рассматриваться как гены – маркеры предрасположенности к возникновению дыхательных расстройств у новорожденных и реализации инфекционных осложнений последних.

РДС – является частой и ведущей причиной нарушений функции внешнего дыхания в периоде ранней неонатальной адаптации [8]. Распространенность РДС составляет 1% у всех живорожденных детей, и 14% у детей с массой тела менее 2500 г [9]. По определению второй рабочей группы Британской Ассоциации Перинатальной медицины (1998) РДС – это заболевание новорожденных детей, проявляющееся развитием дыхательной недостаточности непосредственно или в течение нескольких часов после родов, нарастающее по тяжести до постепенного выздоровления выживших; является следствием незрелости сурфактанта и ограничивается преимущественно недоношенными детьми [10]. Нарушение функции сурфактанта при РДС связано с дефицитом (или дефектом) его продукции, инактивацией или усиленной деградацией при внутриутробных инфекциях, асфиксии в родах, постнатальной гипоксии [11]. Нередко заболевание протекает по схеме РДС–пневмония–сепсис [9]. Важную роль в развитии РДС играют количественные и качественные изменения сурфактантных белков А, В, С, и D. Гидрофобные сурфактантные белки В и С взаимодействуют с фосфолипидами сурфактанта. Генетически обусловленное снижение их синтеза приводит к тяжелым дыхательным нарушениям у человека [6, 12]. Гидрофильные сурфактантные белки А и D участвуют в основном в иммунных реакциях [13].

Помимо функции оксигенации и вентиляции, при РДС страдают недыхательные функции легких, в частности выработка биологически активных веществ – провоспалительных цитокинов [14]. Наибольшее значение среди них играют интерлейкины. В настоящее время доказано усиление продукции провоспалительных цитокинов в организме матери при запуске родовой деятельности. Кроме того, цитокины являются одним из ведущих механизмов в защите новорожденного ребенка в период ранней адаптации, при колонизации слизистых оболочек и кожи ребенка микроорганизмами. В условиях критического состояния происходит чрезмерный выброс цитокинов, из защитников они превращаются в агрессоров, происходит реализация клинических и лабораторных признаков системной воспалительной реакции [15, 16].

Пневмония новорожденных – инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением легочной паренхимы, как причина ДН новорожденных занимает второе место [17]. Источником инфекции при внутриутробной пневмонии всегда является мать. Распространенность пневмоний сре-

ди всех форм внутриутробных инфекций точно не установлена и колеблется в пределах от 11 до 38%, составляя в среднем 24% [18].

Сложность лечения респираторных расстройств у новорожденных заключается в том, что тяжелые нарушения дыхательной функции у новорожденных сочетаются с выраженными гемодинамическими расстройствами, присоединением полиорганной недостаточности [19]. По мнению некоторых специалистов, наличие этих компонентов приравнивает РДС новорожденных к РДС взрослых, и эти два понятия нужно объединить в острый респираторный дистресс-синдром [10, 14]. Ведущую роль в формировании острого респираторного дистресс-синдрома играет уровень экспрессии АПФ, локализованного в эндотелии сосудов, главным образом легких, и являющегося ключевым ферментом ренин–ангиотензиновой системы. Во время внутриутробного развития и в перинатальном периоде ренин–ангиотензиновая система находится в состоянии гиперреактивности и служит для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза в условиях начинающего легочного кровообращения [20, 21]. Полиморфные варианты гена АПФ в настоящее время рассматриваются как гены – кандидаты предрасположенности к развитию острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых, неблагоприятно влияют на кардио-респираторную адаптацию недоношенных детей в раннем неонатальном периоде [20, 22]. Определенные генотипы АПФ могут играть роль защитного фактора при РДС [23].

Целью проведенного исследования явилось изучение роли полиморфизма генов белков системы сурфактанта В и D, генов-интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-10, гена АПФ у новорожденных с дыхательными расстройствами и определить их значимость в исходе заболевания.

Пациенты и методы

Обследовано 108 новорожденных (66 мальчиков, 42 девочки) с дыхательными расстройствами, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Городской детской клинической больницы №17 Уфы (основная группа). Их масса тела при рождении составила ($M \pm \sigma$) 2292,2 \pm 842,6 г. Выживаемость в группе – 89% ($n = 96$), летальность 11% ($n = 12$).

Критериями включения в основную группу явились: симптомы ДН с первых минут рождения, потребность в дыхательной поддержке не менее 48 ч, рентгенографическое подтверждение патологии легких. Критерии исключения: пороки развития, потребность в интенсивной дыхательной терапии вследствие патологии иных систем.

В контрольную группу вошли 104 практически здоровых новорожденных детей (44 мальчика и 60 девочек) без дыхательных расстройств, родившихся в родильном доме №8 Уфы. Масса тела при рождении составила ($M \pm \sigma$) 3512,2 \pm 636,9 г. Все здоровые новорожденные выписаны домой в раннем неонатальном периоде.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных состояние всех детей оценивалось как тяжелое, главным образом, в связи с выраженной ДН. Дыхательные расстройства сопровождались нарушениями

гемодинамики. Все новорожденные основной группы нуждались в интенсивной дыхательной терапии. Основным методом респираторной помощи у 44% новорожденных была ИВЛ ($n = 48$), у 14% ($n = 15$) – метод спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, терапия кислородом была эффективна у 42% ($n = 45$) больных.

Выборка детей основной группы сравнивалась с выборкой контрольной группы с целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска формирования дыхательных расстройств. Все новорожденные основной группы были разделены на следующие подгруппы: группа больных с РДС ($n = 72$) и врожденной пневмонией ($n = 36$). Эти подгруппы сопоставляли с контролем для выявления маркеров повышенного и пониженного риска формирования РДС и врожденной пневмонии.

В зависимости от наличия инфекционных осложнений группа с РДС разделилась на подгруппу детей с РДС без инфекции (РДС–И, $n = 24$) и подгруппу больных РДС с наличием инфекции в виде пневмонии, раннего или позднего сепсиса (РДС+И, $n = 48$). Группу РДС–И сравнивали с группой РДС+И с целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска развития инфекционных осложнений у новорожденных с РДС.

Диагноз «респираторной дистресс-синдром» устанавливался на основании характерной клинко-рентгенологической картины. Для постановки диагноза «врожденная пневмония» применялись критерии этого заболевания у новорожденных, включающие три основных признака и одиннадцать вспомогательных [24].

У всех новорожденных исследованы образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов. Образцы крови забирались из венозной крови у новорожденных основной группы при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. У новорожденных контрольной группы забор крови осуществлялся из пуповинной крови в течение первых минут после рождения. Для выделения ДНК использовали метод фенольно-хлороформной экстракции [Mathew., 1984]. Анализ полиморфных локусов генов сурфактантных белков В и D, ИЛ-1 β , ИЛ-10, АПФ проводили методом полимеразной

цепной реакции (ПЦР). Данным методом выявляли полиморфные локусы генов на предмет либо нуклеотидных замен аденина (А), цитозина (С), тимина (Т), гуанина (G), либо вставки /удаления (инсерции / делеции/ - Inv/del) определенного фрагмента ДНК из нескольких пар нуклеотидов.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием статистических программ MS Excel, Access, BIostat, Statistica v.6.0. Вычисляли среднее значение M , среднее квадратичное отклонение s , оценивался доверительный интервал (confidence interval, CI). Разницу в распределении частот аллелей, генотипов между группами рассчитывали, применяя точный критерий χ^2 Пирсона, с использованием теста Фишера при числе наблюдений $n \leq 5$. Статистически значимыми различия считали при уровне значимости $p < 0,05$. Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития дыхательных расстройств и клиническими особенностями РДС оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение основной группы с контролем по частотам распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов промоторной области и 4-го экзона гена сурфактантного белка В (-18A>C и 1580C>T), а также 32C>T гена сурфактантного белка D существенных различий не выявило. Отмечена тенденция повышения частоты гетерозиготного генотипа СТ полиморфного локуса 1580C>T гена сурфактантного белка В в подгруппе РДС+И (59,57% по сравнению с 37,50% у больных РДС–И) ($p = 0,087$). При этом генотип СС чаще встречался у детей с РДС–И (33,3% по сравнению с 19,15% в подгруппе РДС+И; $p = 0,24$)(рис. 1). Анализ минисателлитного локуса 4-го интрона (некодирующего участка гена, который вырезается из первичной М-РНК) гена сурфактантного белка D показал, что гетерозиготный по делеции 330 генотип Inv/330 (фрагмент размером 330 пары нуклеотидов) достоверно реже встречался в основной группе (0,93%) ($p = 0,033$) по сравнению с контролем. Среди новорожденных с РДС он обнаружен не был ($p = 0,042$). По-видимому, он является маркером устойчи-

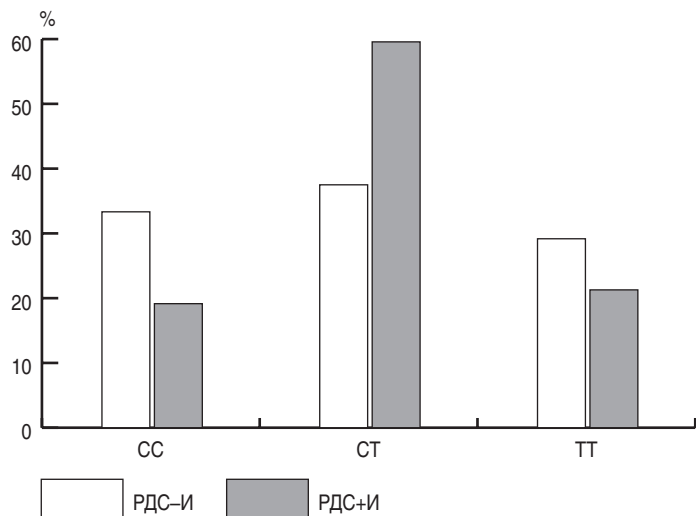


Рис. 1. Частоты генотипов полиморфного локуса 1580C>T гена СБ-В у больных с РДС.

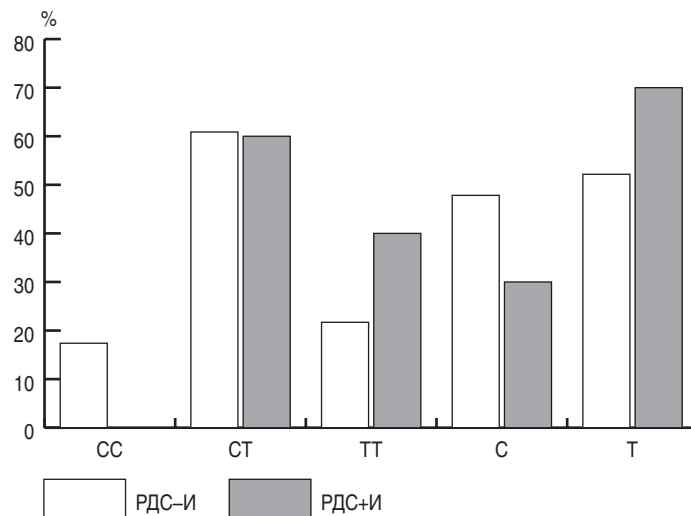


Рис. 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса 32C>T гена СБ-D в подгруппах больных РДС.

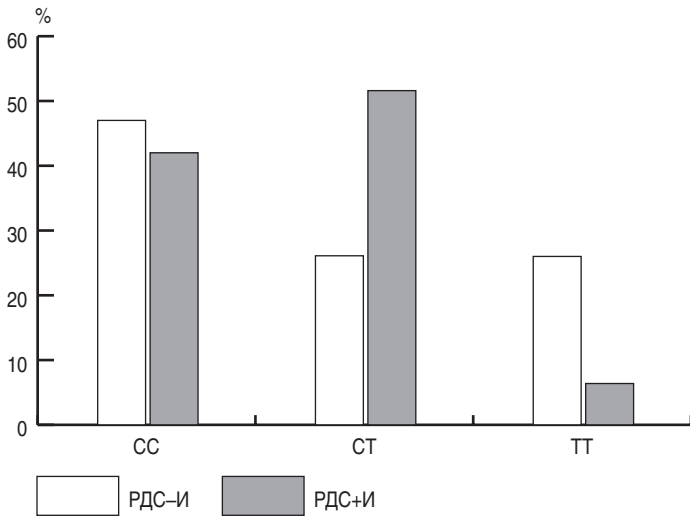


Рис. 3. Распределение частот аллелей полиморфного локуса -511C>T гена IL1B.

вости к развитию РДС (OR = 0,099, 95%CI 0,005 –0,78) и дыхательных расстройств в целом.

В ходе сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 32C>T гена сурфактантного белка D выявлены достоверные различия между подгруппами новорожденных с РДС ($\chi^2 = 9,329, p = 0,0090$) (рис. 2). Генотип CC не встречался в подгруппе РДС+И, тогда как у больных РДС-И его частота составила 17,39%. Мы полагаем, что генотип CC является маркером устойчивости к развитию инфекционных осложнений РДС, поскольку снижает их риск почти в 17 раз.

При анализе полиморфизма генов интерлейкинов достоверных различий в распределении генотипов и аллелей полиморфных локусов генов между контрольной группой и группой новорожденных с дыхательными расстройствами достоверных различий не выявлено. При сопоставлении двух подгрупп новорожденных с разными формами РДС показаны значительные различия в распределении частот генотипов полиморфного локуса -511 гена C>T гена ИЛ 1 β ($\chi^2 = 11,062, p = 0,014$). Наблюдалась тенденция увеличения доли гетерозиготного генотипа СТ в подгруппе РДС+И и уменьшения доли генотипа ТТ (рис. 3).

Анализ полиморфного локуса -627C > A гена ИЛ10 показал, что аллель А достоверно чаще встречалась в подгруппе РДС+И (38,30%), чем у больных РДС-И (20,83%) ($p = 0,039$) (рис. 4). Несмотря на это, отмечалась только тенденция повышения риска развития инфекционных осложнений у больных РДС при наличии аллеля А (OR = 2,36, 95% CI 0,98 – 5,77). Известно, что аллель А полиморфизма -627C>А гена ИЛ10 ассоциируется со снижением уровня экспрессии гена, в связи с чем мы не исключаем возможности ассоциации данного аллеля с развитием инфекционных осложнений РДС, так как снижение уровня противовоспалительных цитокинов приводит к усилению провоспалительных реакций.

Группа новорожденных с дыхательными расстройствами достоверно отличалась от контрольной группы по распределению генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ ($\chi^2 = 8,95, p = 0,011$) за счет снижения частоты генотипа II у новорожденных с дыхательными рас-

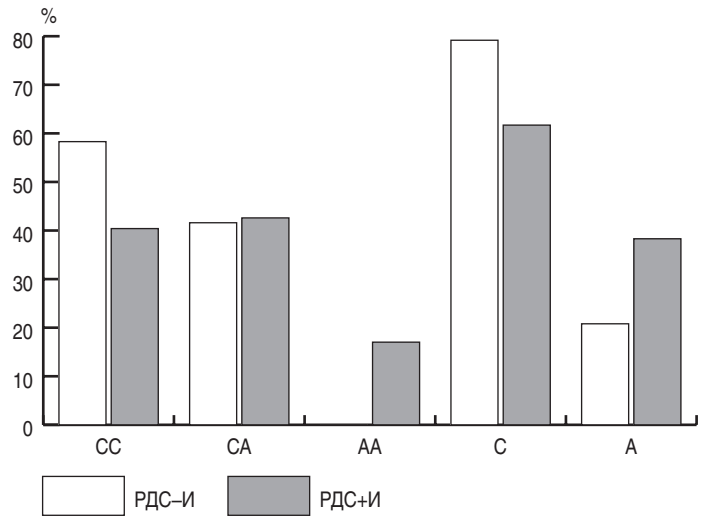


Рис. 4. Распределение частот аллелей и генотипов локуса -627C>A гена IL10 в подгруппах РДС.

стройствами (17,76 и 35,92% соответственно; $\chi^2 = 7,95, p = 0,0057$). Аллель D существенно преобладал в группе пациентов с дыхательными расстройствами (53,27%) по сравнению с контролем (40,78%) ($\chi^2 = 6,08, p = 0,014$). Таким образом, генотип II снижает риск возникновения дыхательных расстройств в 2 раза и может служить маркером устойчивости (OR = 0,38, 95% CI 0,19–0,76). Аллель D гена АПФ является маркером предрасположенности к развитию дыхательных расстройств у новорожденных (OR = 1,65, 95%CI 1,10–2,48)(рис. 5).

Наличие определенных генотипов по полиморфным локусам белков сурфактантного комплекса, цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы может оказать существенное влияние на формирование предрасположенности к дыхательным расстройствам периода новорожденности и инфекционным осложнениям РДС.

Маркерами устойчивости к развитию дыхательных расстройств является генотип II инсерционно - делеционного полиморфизма гена АПФ, генотип Inv/330 минисателлитного локуса 4-го интрона гена сурфактантного белка B.

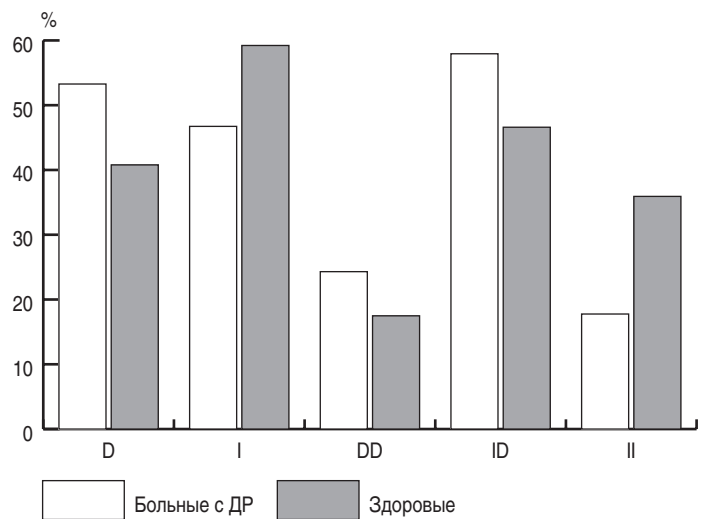


Рис. 5. Распределение частот аллелей и генотипов I/D локуса гена ACE среди больных с дыхательными расстройствами (ДР) и здоровых новорожденных.

Аллель D полиморфного локуса гена АПФ является маркером предрасположенности новорожденных к дыхательным расстройствам.

Маркером устойчивости к инфекционным осложнениям РДС является генотип CC локуса 32T > C гена сурфактантно-го белка D. Предрасположенность к инфекционным осложнениям РДС маркируется аллелью А локуса -627 C>A гена ИЛ 10.

Полиморфные варианты генов – протеинов сурфактанта В и D, интерлейкина 1β и интерлейкина 10 являются важными генетическими компонентами мультифакториальной структуры РДС и врожденной пневмонии новорожденных.

Литература

1. Михельсон В.А., Гребенников В.А. Детская анестезиология и реаниматология: Учебник. Изд. 2-е, перераб. М.: Медицина, 2001; 480.
2. Copland I.B., Post M. Understanding the mechanisms of infant respiratory distress and chronic lung disease. *Am. J Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26: 261–5.
3. Silverman E.K., Palmer L.J. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases. *Am. J Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 22: 645–8.
4. Hall I.P. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and airway disease. *Respir. Res.* 2002; 3: 10.
5. Floros J., Fan R., DiAngelo S., et al. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Int.* 2001; 43: 567–76.
6. Noguee L.M. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66: 601–23.
7. Marttila R., Haataja R., Ramet M., Pokela M.L., et al. Surfactant protein a gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs. *Ann. Med.* 2003; 5(35): 344–52.
8. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГОЭТАР-МЕД, 2004; 448.
9. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. Т.1. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 608.
10. Евтюков Г.М., Иванов Д.О. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных. Проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте: Сб. науч. тр. под ред. Н.П.Шабалова. СПб.: Изд-во «Ольга», 2004; 172.
11. Гребенников В.А., Миленин О.О., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром (заместительная терапия синтетическим сурфактантом Exosurf neonatal). М.: при участии фирмы Welcome Foundation Ltd. (Великобритания). 1995; 138.
12. Haataja R., Hallman M. Surfactant proteins as genetic determinants of multifactorial pulmonary diseases. *Ann. Med.* 2002; 34: 324–33.
13. Pantelidis P., Lagan A.L., Davies J.C., et al. A single round PCR method for genotyping human surfactant protein (SP)-A1, SP-A2 and SP-D gene alleles. *Tissue Antigens.* 2003; 4(61): 317–21.

14. Зильбер А.П. Респираторная медицина. «Этюды критической медицины», т. 2. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1996; 488.
15. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных. *Int. J on Immunorehabilitation.* 2000; 1(2): 175–85.
16. Иммунология перинатального периода (первое издание): Методические рекомендации, чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н. Н.Н. Володин, профессор, д.м.н. М.В. Дегтярева. М., 2004.
17. Сотникова К.А., Барашнев Ю.И. Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных. Л.: Медицина, 1982; 216.
18. Архипов В.В., Валеев Р.Ш., Махмудходжаев А.Ш., и др. Заболевания легких при беременности. Под ред. Чучалина А.Г., Краснопольского В.И., Фассахова Р.С. М.: Издательство «Атмосфера», 2002; 88.
19. Ю. Виктор В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных: Пер. с англ. М.: Медицина, 1989; 176.
20. Harding D., Dhamrait S., Marlow N., et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants. *J Pediatr.* 2003; 6(143): 746–9.
21. Hattori M.A., Del Ben G.L., Carmona A.K., Cesarini D.E. Angiotensin I-converting enzyme isoforms (high and low weight) in urine of premature and full-term infants. *Hypertension.* 2000; 35: 1284–90.
22. Richard P.M., Suzanne W., Geoffrey J.B., et al. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002; 166: 646–50.
23. Sivasli E., Yurdak_k M., Babao_Ju E., et al. ACE gene deletion/deletion polymorphism may be a protective factor for respiratory distress in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2007; 49(1): 69–74.
24. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Протокол диагностики и лечения внутриутробной пневмонии у новорожденных. Матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Проблемы внутриутробных инфекций плода и новорожденного». М., 2000; 256.

Информация об авторах:

Фатыхова Альбина Изаиловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской городской клинической больницы №17. Адрес: 450065, Уфа, ул. Свободы, 29. Телефон: (347) 267-5877.

Данилко Ксения Владимировна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологии Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Телефон: (347) 272-4173.

Викторов Виталий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Телефон: (347) 237-7792.

Викторова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Телефон: (347) 273-5875.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Клиническая эндокринология 2009

04–09 апреля 2009 г.

Бостон, США

Оргкомитет: CME Office

Телефон: 617-384-8600

Факс: 617-384-8686

E-mail: hms-cme@hms.harvard.edu

6-й Балтийский конгресс по неврологии

13–16 мая 2009 г.

Вильнюс, Литва

Оргкомитет: Dainora Bandziute

Телефон: 37-0-52-120-003

Факс: 37-0-52-120-013

E-mail: info@balcone2009.com

10-й Международный конгресс по дерматологии (ISD)

20–24 мая 2009 г.

Прага, Чехия

Оргкомитет: Meeting Organiser

Телефон: 20-266-082-359

Факс: 420-266-082-350

E-mail: president@icd2009.com