

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

УДК 616.345, 579.842.16

**Григорова Е.В.¹, Немченко У.М.¹, Иванова Е.И.¹, Ракова Е.Б.², Савелькаева М.В.¹,
Белькова Н.Л.^{1,3}, Рычкова Л.В.¹, Шолохов Л.Ф.¹****ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА
ПОД ВЛИЯНИЕМ *KLEBSIELLA OXYTOCA* У ДЕТЕЙ ВТОРОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ
С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иркутск, Россия³ ФГБУН Лимнологический институт СО РАН, Иркутск, Россия

В статье представлена характеристика микробиоценоза толстого кишечника детей второго полугодия жизни. Материалом для исследования послужили 354 копрологические пробы. Дети были распределены на группы сравнения: с первой ($n = 15$), второй ($n = 45$) и третьей ($n = 149$) степенью дисбиоза; четвертая группа ($n = 145$) – дети с третьей степенью дисбиоза и вегетацией *Klebsiella oxytoca* в концентрации 10^5 – 10^8 КОЕ/г. Выявлены существенные количественные и качественные изменения состава кишечной биоты, особенно при вегетации *K. oxytoca*.

Ключевые слова: микробиоценоз толстого кишечника, *Klebsiella oxytoca*, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, дети первого года жизни

**REGULARITIES OF DISORDERS IN LARGE INTESTINE MICROBIOCENOSIS
UNDER THE INFLUENCE OF *KLEBSIELLA OXYTOCA* IN CHILDREN 6–12 MONTHS OLD
WITH FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS****Grigорова E.V.¹, Nemchenko U.M.¹, Ivanova E.I.¹, Rakova E.B.², Savelkaeva M.V.¹,
Belkova N.L.^{1,2}, Rychkova L.V.¹, Sholokhov L.F.¹**¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³ Limnological Institute SB RAS, Irkutsk, Russia

Background. Functional disorders of the gastrointestinal tract represent one of the most urgent problems among children in the first year of life.

Aim: to determine the peculiarities of microbiocenosis of large intestine in children with varying degrees of dysbiotic conditions of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. Material for the study included 354 coprological samples isolated from children with functional disorders of the gastrointestinal tract. Depending on the degree of dysbiotic disorders of the colon, the children were divided into comparison groups: group 1 – children with grade 1 dysbiosis ($n = 15$), group 2 – 45 children with grade 2 dysbiosis, group 3 consisted of 149 children with grade 3, and group 4 consisted of 145 children with grade 3 of dysbiotic disturbances and *K. oxytoca* vegetation. Identification was performed by standard methods.

Results. All four groups were characterized with changes in the qualitative composition of the indigenous biota with predominance of *E. coli* with atypical properties (haemolytic (up to 26,7 %) and labourmigration activity (to 33,3 %)). Groups with grade 3 dysbiosis were characterized by the presence of aggressive symbiotes in diagnostically significant concentration of *S. aureus*, *Clostridium* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*.

Conclusion. The emergence of *Klebsiella oxytoca* in the colon of children is an evidence of the violation of compensatory-adaptive reactions of the organism, which in turn is characterized by a decrease and a change in the qualitative composition of the indigenous biota by connecting the more aggressive representatives of the bacterial agents.

Key words: large intestine microbiocenosis, *Klebsiella oxytoca*, functional gastrointestinal disorders, infants

Как известно, количественное преобладание полезных бактерий в микробиоценозе толстого кишечника обуславливает адекватное функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и способствует поддержанию гомеостаза биоты в кишечнике [5]. Отделы ЖКТ выполняют ряд функций: желудок участвует в обработке пищевого комка за счёт повышенной активности вырабатываемого секрета (соляная кислота, ферменты); тонкий кишечник обеспечивает

всасывающую функцию; толстый кишечник выполняет функцию всасывания веществ, эвакуаторную и выделительную функции. Присоединение бактерий рода *Klebsiella* к составу микробиоты кишечника под влиянием различных факторов как внешней, так и внутренней среды организма способствует развитию дизадаптивного процесса в ЖКТ [3]. Отделом ЖКТ, наиболее подверженным влиянию такого бактериального агента, как *K. oxytoca*, является толстый

кишечник, который отвечает непосредственно за окончательное всасывание биологически активных веществ и формирование каловых масс [6]. В такой ситуации условно-патогенная флора, которая присутствует в кишечнике детей первого года жизни, может под влиянием различных факторов способствовать активизации роста и персистенции бактерий рода *Klebsiella* в отсутствие их антагонистов, обеспечивающих инактивацию бактерий и способствующих росту их численности [2]. В связи с таким микрoэкологическим дисбалансом страдает и перистальтика ЖКТ и, как следствие, нарушается функционирование толстого кишечника, которое проявится в виде диспептических расстройств (например, диареи). При этом во внутреннюю среду организма через нарушенную слизистую оболочку толстого кишечника, которая является барьером для проникновения условно-патогенной флоры, вырабатываются продукты жизнедеятельности бактерий. Данный процесс способствует усугублению функционального состояния ЖКТ [9]. При нарушении равновесия микробиоты кишечника с преобладанием аэробной флоры и её заселением различных отделов ЖКТ происходит развитие функциональных расстройств пищеварительной системы [8]. Дети первого года жизни в данном случае являются группой риска, поскольку процессы сукцессии и установление микрoэкологического гомеостаза завершаются к 3–4-му году жизни [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить особенности микробиоценоза толстого кишечника у детей второго полугодия жизни с функциональными нарушениями с различной степенью дисбиотических состояний желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы копрологические пробы 354 детей второго полугодия жизни. Бактериальная флора микробиоценоза толстого кишечника, выделенная как у мальчиков, так и у девочек статистически значимо не различалась ($p > 0,05$), что позволило объединить их в одну группу ($n = 354$). В зависимости от степени дисбиотических нарушений (ДН) толстого кишечника дети были распределены на группы сравнения. В первые три группы вошли дети с первой ($n = 15$), второй ($n = 45$) и третьей ($n = 149$) степенью дисбиоза. Четвертую группу ($n = 145$) составили дети с 3-й степенью дисбиотических нарушений и вегетацией *Klebsiella oxytoca* в диагностически значимой концентрации (10^5 – 10^8 КОЕ/г). Детей с зубиозом в толстом кишечнике (здоровых) выявлено не было. Все дети имели функциональные нарушения (ФН) ЖКТ (в 100 % случаев), выражающиеся абдоминальным синдромом, расстройствами дефекации, нарушениями билиарного тракта, функциональными запорами, коликами в течение не менее двенадцати недель за период наблюдения.

Исследование проводили на базе клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. В работе с исследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоци-

ции (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. октябрь 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследования микрофлоры толстого кишечника проводили по стандартной методике, оценка результатов осуществлялась в соответствии с Отраслевым стандартом (2003) [7]. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с использованием API-системы «bioMérieux» (Франция). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.1., Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Микрoэкологическая характеристика у всех детей с ФН ЖКТ представлена нарушениями количественного и качественного состава микроорганизмов толстой кишки, относительно физиологических нормативов в соответствии с ОСТ (табл. 1).

Таблица 1
Показатели индигенной микрофлоры в норме по ОСТу (2003)

Показатели микрофлоры	Титр, КОЕ/г
Бифидобактерии	10^{10} – 10^{11}
Лактобациллы	10^6 – 10^7
<i>E. coli</i> с НФС	10^7 – 10^8

Для 1-й и 2-й степеней дисбиотических нарушений (ДН) микробиоценоза толстого кишечника детей (первая и вторая группы) было характерно наличие *E. coli* с НФС (10^7 – 10^8 КОЕ/г) в $60,0 \pm 12,6$ % и $64,4 \pm 7,1$ % случаев соответственно. Однако были выделены штаммы кишечной палочки с разным спектром свойств: с гемолитической активностью (ГА) с частотой встречаемости более 10 % от общего количества *E. coli* – в $26,7 \pm 11,4$ % и $13,3 \pm 5,0$ % случаев; со слабой ферментативной активностью (СФА) – в $26,7 \pm 11,4$ % и $33,3 \pm 7,0$ % случаев соответственно. Также выявлено дефицитное состояние (менее 10^7 КОЕ/г) *E. coli* с НФС в $40,0 \pm 12,6$ % и $35,6 \pm 7,1$ % случаев соответственно. Содержание бифидобактерий соответствовало нормативным показателям лишь в $6,7 \pm 6,5$ % и $4,4 \pm 3,1$ % случаев соответственно. Также в пределах нормы (10^6 – 10^7 КОЕ/г) выявляли лактобациллы в $13,3 \pm 8,8$ % и $2,2 \pm 2,2$ % случаев соответственно. В первой и второй группах состав индигенной биоты статистически значимо не различался ($p > 0,05$).

В третьей группе индигенная биота представлена дефицитом (менее 10^7 КОЕ/г) *E. coli* с НФС ($61,0 \pm 3,9$ %) с наличием *E. coli* с ГА и СФА с частотой встречаемости более 10 % от общего количества кишечной палочки в $4,7 \pm 1,7$ % и $15,4 \pm 2,9$ % случаев соответственно, дефицитом бифидобактерий (менее 10^{10} КОЕ/г) в $89,2 \pm 2,5$ % случаев и сверхнормативным количеством лактобацилл (более 10^7 КОЕ/г) в $95,3 \pm 1,7$ % случаев.

В четвёртой группе детей (дисбиоз 3-й степени при вегетации *K. oxytoca*) нормативные показатели

индигенной биоты изменились: *E. coli* с НФС (дефицит) встречалась в 2 раза реже, по сравнению с третьей группой, – в $32,4 \pm 3,8\%$, *E. coli* с ГА – в $19,3 \pm 3,3\%$, *E. coli* с СФА – в $5,5 \pm 1,9\%$ случаев ($p < 0,05$). Количественные показатели выделенных бифидобактерий (дефицит) и лактобацилл (сверхнорма) статистически значимо не отличались от таковых в третьей группе ($p > 0,05$).

Представителей факультативной флоры (*Enterococcus* spp.) в концентрации выше нормативных показателей (более 10^7 КОЕ/г) выделяли в $6,7 \pm 6,5\%$ случаев в группе с 1-й степенью дисбиоза толстого кишечника ($p > 0,05$). Однако в группе со второй степенью ДН частота встречаемости условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) достигала $40,0\%$ – *S. aureus*; *Enterococcus* spp. и его гемолитические варианты (до $20,2\%$ случаев), *Clostridium* spp. и *Citrobacter* spp. (по 20% случаев) ($p < 0,05$).

При выделении условно-патогенной флоры в третьей и четвёртой группах были выявлены статистически значимые различия. В третьей группе чаще выявляли *Enterobacter* spp. ($26,2\%$), *Proteus* spp. ($16,8\%$), *Citrobacter* spp. ($8,1\%$), *P. aeruginosa* ($5,4\%$) и *M. morgani* ($0,67\%$) ($p < 0,05$); в четвёртой – *K. oxytoca* (100%), *S. aureus* ($45,5\%$), *Enterococcus* spp. с ГА ($42,9\%$), *Clostridium* spp. ($28,3\%$), *Candida* spp. ($20,0\%$) ($p < 0,05$).

Сопоставление первой-второй, третьей-четвёртой групп сравнения с разной степенью ДН ЖКТ выявило у них значительные изменение состава микробиоценоза толстого кишечника – снижение количественных показателей индигенной флоры (*E. coli* с НФС – до $61,0\%$ в третьей группе, бифидобактерий – до $6,7\%$ в первой группе), появление атипичных форм кишечной палочки с ГА (с увеличением в четвёртой группе детей) и СФА (с увеличением в первой и второй группах) [10]. Как правило, первая степень дисбиоза ЖКТ проявляется только в снижении на 1–2 порядка количества индигенной биоты. Вторая степень – пусковой этап более серьёзных нарушений. Происходит снижение содержания бифидофлоры, появляется дисбаланс в количественном и качественном содержании *E. coli*, также появляются транзиторные микроорганизмы – цитробактер, золотистый стафилококк, клостридии. Третья и четвёртая группа характеризуется появлением «агрессивных» бактериальных агентов в высокой концентрации (10^7 – 10^8 КОЕ/г) – *K. oxytoca*, *S. aureus* и другие УПМ, что приводит к дисфункциям кишечника с расстройствами моторики, секреции ферментов и всасывания [1]. С нарушением микробиоты кишечника при повышении интестинальной проницаемости и увеличении транслокации бактериальных агентов увеличивается риск развития синдрома эндогенной интоксикации (попадание эндотоксинов из толстой кишки через кровь во внутренние органы). Основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения ЖКТ, становится эндотоксикоз, что способствует образованию порочного круга патологического процесса и становится опасным для здоровья ребёнка [9].

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5. – С. 13–50.

Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shenderov BA. (2015). Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): current problem state, comprehensive diagnosis and treatment [Disbioz (disbakterioz) kishchnika: sovremennoe sostoyanie problemy, kompleksnaya diagnostika i lechnaya korrektsiya]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (5), 13-50.

2. Бережной В.В., Крамарев С.А., Мартынюк В.Ю., Отт В.Д., Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрoэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции // Здоровье женщины. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 79–92.

Berezhnoy VV, Kramarev SA, Martynyuk VY, Ott VD, Shunko EE, Yankovskiy DS, Dyment GS. (2002). Microecological disorders in children and modern possibilities of increasing the efficiency of their correction [Mikroekologicheskie narusheniya u detey i sovremennyye vozmozhnosti povysheniya effektivnosti ikh korrektsii]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 12 (4), 79-92.

3. Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джиоев Ю.П., Шабанова Н.М., Иванова Е.И., Немченко У.М., Савелькаева М.В. Микрoэкологическая характеристика региональных популяций *Klebsiella* spp. в кишечной микробиоте детей г. Иркутска // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2. – С. 93–96.

Bukharova EV, Popkova SM, Rakova EB, Dzhioev YP, Shabanova NM, Ivanova EI, Nemchenko UM, Savelkaeva MV. (2013). Microecological characteristics of regional populations of *Klebsiella* spp. in the intestinal microbiota of children living in Irkutsk [Mikroekologicheskaya kharakteristika regional'nykh populyatsiy *Klebsiella* spp. v kishchnoy mikrobiote detey g. Irkutsk]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 93-96.

4. Ершова И.Б. Особенности кишечного микробиоценоза при вирусных гепатитах и возможности его коррекции // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2. – С. 7–11.

Ershova IB. (2014). Features of intestinal microbiocenosis in viral hepatitis and possibilities of its correction [Osobennosti kishchnogo mikrobiotsenoza pri virusnykh gepatitakh i vozmozhnosti ego korrektsii]. *Aktual'naya infektologiya*, (2), 7-11.

5. Иванова Е.И., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Савелькаева М.В., Немченко У.М., Ракова Е.Б. Микрoэкологическая и ассоциативная структура кишечного биоценоза детей с функциональными нарушениями пищеварения // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 22–25.

Ivanova EI, Kolesnikova LI, Rychkova LV, Savelkaeva MV, Nemchenko UM, Rakova EB. (2016). Microecological and associative structure of intestinal biocenosis in children with functional digestive disorders [Mikroekologicheskaya i assotsiativnaya struktura kishhechnogo biotsenoza detey s funktsional'nymi narusheniyami pishchevareniya]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 1 (5), 22-25.

6. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 46–49.

Lazareva TS, Zhvaniya FF. (2009). Gastrointestinal tract, microflora and immunity [Zheludochno-kishchnyy trakt, mikroflora i immunitet]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 6 (1), 46-49.

7. Лычкова А.Э. Взаимодействие электро motorной активности гладких мышц и микрофлоры кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 84–90.

Lychkova AE. (2012). Interaction of the electromotive activity of smooth muscle with intestinal microflora [Vzaimodeystvie elektromotornoy aktivnosti gladkikh myshts i mikroflory kishchnika]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (11), 84-90.

8. Сурков А.Н. Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 132–136.

Surkov AN. (2011). Opportunities of probiotic therapy in complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children [Vozmozhnosti probioticheskoy terapii v kompleksnom lechenii antibiotik-assotsirovannoy diarei u detey]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 10 (2), 132-136.

9. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 94–98.

Khavkin AI. (2009). Disorders in intestinal microecology and the enterosorption [Narusheniya mikroekologii kishchnika i enterosorbtsiya]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 8 (2), 94-98.

10. Щербаков П.Л. Применение энтеросорбентов в лечении дисбиоза кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 88–92.

Scherbakov PL. (2009). Application of enterosorbents in the treatment of intestinal dysbiosis [Primenenie enterosorbentov v lechenii disbioza kishchnika]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (3), 88-92.

Сведения об авторах Information about the authors

Григорова Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии и микробиома ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 33-34-41; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru)

Grigороva Ekaterina Vladimirovna – Junior Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 33-34-41; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru)

Немченко Ульяна Михайловна – научный сотрудник лаборатории микроэкологии и микробиома ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: umnemch@mail.ru)

Nemchenko Uliana Mikhaylovna – Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: umnemch@mail.ru)

Иванова Елена Иннокентьевна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией микроэкологии и микробиома ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: ivanova.iem@gmail.com)

Ivanova Elena Innokentyevna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Microecology and Microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: ivanova.iem@gmail.com)

Ракова Елена Борисовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел. (3952) 24-30-16; e-mail: lenova_@mail.ru)

Rakova Elena Borisovna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology with the course of Clinical Laboratory Diagnostics of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; tel: (3952) 24-30-16; e-mail: lenova_@mail.ru)

Савелькаева Марина Владимировна – заведующая гастроэнтерологическим отделением клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: for-samarina@yandex.ru)

Savelkaeva Marina Vladimirovna – Head of the Gastroenterology Unit of the Clinic of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: for-samarina@yandex.ru)

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории аналитической и биоорганической химии ФГБУН Лимнологический институт СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории микроэкологии и микробиома ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: nlbelkova@gmail.ru)

Belkova Natalya Leonidovna – Candidate of Biological Sciences, Docent, Senior Research Officer at the Laboratory of Analytical and Bioorganic Chemistry of Limnological Institute SB RAS, Senior Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: nlbelkova@gmail.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lyubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: lfshol@mail.ru)

Sholokhov Leonid Fedorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: lfshol@mail.ru)