

Роль плазмоцитоидных дендритных клеток в патогенезе и интерферонообразовании при хроническом гепатите С у детей и взрослых

А.Р.Рейзис¹, О.Н.Хохлова¹, Л.В.Серебровская¹, В.П.Чуланов¹,
Л.В.Пичугина², Е.Б.Лебедева¹, Н.А.Шмаков³, Л.И.Елезова³

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

²ЗАО «БиоХимМак Диагностика», Москва;

³Центральный клинический санаторий «Малаховка» Федерального медико-биологического агентства России, Московская область, п. Малаховка

В последние годы появились свидетельства, что при HCV-инфекции особую роль играют плазмоцитоидные дендритные клетки (ПДК) – недавно открытая самостоятельная клеточная популяция, отличающаяся способностью как молниеносной массивной выработки интерферона (ИФН), так и антиген-презентирующими свойствами.

Цель. Выяснение патогенетического и клинического значения функционирования ПДК при HCV-инфекции у детей и взрослых путем определения количества ПДК в крови методом проточной цитофлуориметрии и определения ИФН-продуцирующей функции ПДК методом ELISA.

Пациенты и методы. Обследовано 83 пациента (45 детей и 38 взрослых) в различные фазы хронического гепатита С (ХГС) и 28 здоровых лиц (16 детей и 12 взрослых).

Результаты. Установлено, что у здоровых детей количество ПДК по отношению к общему числу лейкоцитов существенно выше, чем у взрослых. При ХГС количество ПДК снижается в 1,5 раза как у взрослых, так и у детей. Выявлена достоверная связь между уровнем выработки ИФН и вирусной нагрузкой.

Заключение. Количественные показатели ПДК в детском возрасте существенно выше, чем у взрослых, как в норме, так и у больных ХГС. Вирусная нагрузка при HCV-инфекции тесно связана с ИФН-образующей функцией ПДК. Полученные данные свидетельствуют в пользу серьезной роли этих клеток в патогенезе, течении и исходах HCV-инфекции.

Ключевые слова: врожденный и приобретенный иммунитет, интерферон, интерфероногенез, плазмоцитоидные дендритные клетки, хронический гепатит С

The role of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis and interferon formation in chronic hepatitis C in children and adults

A.R.Reyzis¹, O.N.Khokhlova¹, L.V.Serebrovskaya¹, V.P.Chulanov¹,
L.V.Pichugina², E.B.Lebedeva¹, N.A.Shmakov³, L.I.Elezova³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow;

²LLC «BioKhimMak Diagnostika», Moscow;

³Central Clinical Sanatorium «Malakhovka», Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow region, Malakhovka

In the past years, evidence have appeared that in HCV infection a special role belongs to plasmacytoid dendritic cells (PDC) – a recently discovered independent cell population, notable for ability of both fast massive production of interferon (IFN) and antigen-presenting properties.

The objective. To determine a pathogenetic and clinical significance of the functioning of PDC in HCV infection in children and adults by determining the amounts of PDC in blood by the method of flow cytofluometry and determination of the IFN-producing function of PDC by the method of ELISA.

Patients and methods. The examination included 83 patients (45 children and 38 adults) at different phases of chronic hepatitis C (CHC) and 28 healthy individuals (16 children and 12 adults).

Results. As has been found, in healthy children the amounts of PDC with respect to the total amounts of leukocytes is considerably higher than in adults. In CHC, the amounts of PDC decrease by 1.5 times in both adults and children. A significant relation between the level of IFN production and viral load was found.

Conclusion. The quantitative values of PDC are considerably higher in children than in adults, both in the norm and in patients with CHC. Viral load in HCV infection is closely related to the IFN-forming function of PDC. These data are indicative of a serious role of these cells in the pathogenesis, course and outcomes of HCV infection.

Key words: congenital and acquired immunity, interferon, interferonogenesis, plasmacytoid dendritic cells, chronic hepatitis C

Одним из важнейших событий последних лет в иммунологии стало открытие не известной ранее клеточной популяции – плазматоидных дендритных клеток (ПДК). Начало этому было положено описанием F.Facchetti в 1990 г. секреторных клеток – «плазматоидных моноцитов», накапливающихся в лимфоузлах и участках воспаления [1]. В исследованиях, проводимых группами авторов под руководством G.V.Alm и P.Fitzgerald-Vocarsly, была описана малая субпопуляция человеческих кровяных лейкоцитов, отвечающих за высокий уровень выработки интерферона (ИФН) 1-го типа [2, 3]. В дальнейшем в работе Y.J.Liu было убедительно показано, что «плазматоидные моноциты» способны дифференцироваться (*in vitro*) в классические дендритные клетки (КДК), в связи с чем они были выделены в отдельную категорию клеток-предшественников ДК (пред-ДК2) [4]. Но лишь в 1999 г. Y.J.Liu и M.Colonna независимо продемонстрировали, что «плазматоидные моноциты», пре-ДК2 и естественные клетки, продуцирующие ИФН 1-го типа, относятся к одной клеточной популяции [5, 6]. Впоследствии они были названы ПДК [7].

На сегодняшний день ПДК – это близкая по развитию и генетическому профилю к ДК, но самостоятельная клеточная популяция с уникальной двойственной природой. ПДК сочетает в себе молниеносную и массивную выработку ИФН 1-го типа в ответ на воздействие вирусных нуклеиновых кислот и способность презентации антигенов (АГ) Т-лимфоцитам, с последующей их активацией.

ПДК, как и КДК, происходят от общего предка – стволовой кроветворной клетки и развиваются в костном мозге через ряд общих предшественников. В покое (вне активации) ПДК имеют лимфоидную форму с морфологией секреторных клеток (способность вырабатывать ИФН 1-го типа). По экспрессии ряда генов и рецепторов (TLR7, TLR9) они ближе к В-клеткам, нежели к клеткам миелоидного ряда. В зрелом виде ПДК циркулируют в периферической крови, а также в очень малых количествах присутствуют в костном мозге (до 1%), селезенке, тимусе, лимфоузлах (0,05–0,5%); практически отсутствуют в периферических тканях. Исключение составляют ткани печени [6]. Уровень пролиферации ПДК в лимфоидных органах очень низкий [7]. При активации во время воспалительного ответа ПДК мигрируют как в паракортикальную зону лимфоидных органов, так и в воспаленную ткань паренхимы.

Мощным стимулом изучения ПДК и их роли в иммунном ответе стало открытие в 2008 г. группой исследователей под руководством V.Reizis фактора транскрипции E2-2. Это специфический регулятор дифференцировки ПДК, обуславливающий их «ответвление» от ДК, а также приобретение ими общих с лимфоцитами свойств, прежде всего, их секреторной морфологии. Дефект или отсутствие E2-2 вызывает спонтанное превращение ПДК в КДК [8–10].

Для корреспонденции:

Хохлова Ольга Николаевна, аспирант, младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 366-0518

Статья поступила 19.12.2011 г., принята к печати 21.02.2012 г.

Таблица 1. Особенности ИФН-генеза в ПДК

Параметры	Обычные клетки	ПДК
Сроки	Сутки и более	Немедленно
Количество	Обычное	В 1000 раз больше
Тип ИФН	β-ИФН и немного α-ИФН	Полный спектр ИФН 1-го типа и 3-го типа (λ)
Уникальные биологические инструменты	TLR7, 9	Отсутствуют (т.к. «свои» ДНК метилированы и в норме не попадают в эндосому)
	iRF7	Отсутствуют (т.к. мощная выработка ИФН опасна для клетки (апоптоз))
		Находятся в эндосоме и распознают чужеродные РНК и неметилированные ДНК
		Присутствуют и, являясь мастером-регулятором транскрипции ИФН, запускают его выработку

Основными рецепторами ПДК являются TLR7 и TLR9, они распознают соответственно вирусные РНК и ДНК, в ответ на которые вырабатывают огромное количество ИФН 1-го типа. При помощи этих рецепторов ПДК участвуют в реакциях врожденного иммунного ответа. Другой стороной их функционирования является возможность презентации АГ Т-лимфоцитам. При активации ПДК морфологически изменяются и становятся похожими на КДК, приобретая способность к презентации АГ. Активация ПДК возможна и другими путями, например, при помощи цитокина интерлейкина-3 (ИЛ-3). При активации этим цитокином ПДК видоизменяются в зрелые ДК, способные стимулировать CD4⁺-Т-лимфоциты к дифференцировке, запуская адаптивные (приобретенные) механизмы иммунного ответа.

Все эти факты говорят об исключительном положении ПДК в иммунной системе, их ключевой роли связующего звена между реакциями врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета. ПДК являются особой популяцией иммунных клеток, «скорой помощью» организма, обеспечивающей как немедленный ответ на вторжение инфекционного агента, так и запуск последовательного каскада иммунных реакций.

Большой интерес вызывают также специфические особенности интерфероногенеза в ПДК (табл. 1). Все клетки организма при определенных условиях вырабатывают ИФН. Но интерфероногенез в ПДК резко отличается от продукции ИФН другими клетками организма. ПДК немедленно (через 2–4 ч) вырабатывают полный спектр ИФН 1-го и 3-го типа (λ), тогда как обычные клетки активируются в течение суток и более, вырабатывая β-ИФН и немного α-ИФН. Рецепторный аппарат ПДК также отличен от обычных клеток наличием специфических TLR-рецепторов (TLR7 и TLR9). Регулятор экспрессии ИФН 1-го типа (iRF7) стремительно активируется при распознавании TLR рецепторами вирусных нуклеиновых кислот, после чего начинается немедленная продукция ИФН [8]. Транскрипционные уровни iRF7 в ПДК выше, чем в обычных клетках [11].

Наиболее интересно отличительные особенности ПДК раскрываются в недавно открытом новом биологическом механизме образования ИФН при вирусном гепатите С. В 2010 г. Takahashi et al. [12] продемонстрировали эти особенности образования ИФН при данной инфекции. В лабораторных условиях ПДК здорового человека были инкубированы в 1-й группе непосредственно с вирусом гепатита С (HCV), во 2-й группе – с гепатоцитом, инфицированным

Таблица 2. Количество и функциональное состояние ПДК у пациентов с хроническим гепатитом С (данные литературы)

Автор	Год	ПДК (%)		ИФН-генез (пг/мл)	
		здоровые	больные	здоровые	больные
A.Ulshenheimer et al.	2005	0,36 (n = 20)	0,17 (n = 32)	498,4 (n = 20)	28,0 (n = 32)
J.A.Mengshol et al.	2009	0,39 (n = 20)	0,32 (n = 64)	—	—
R.S.Longman et al.	2005	0,34 (n = 17)	0,11 (n = 17)	2,0 (n = 17)	2,9 (n = 17)

коров HCV-инфекции в течение 6 месяцев и более, показатели трансаминаз, наличие или отсутствие вирусной нагрузки, стадия фиброза (цирроза) печени (наличие пункционной биопсии печени или фиброэластографии).

Методами, использованными в данном исследовании, являлись:

1. определение относительного (% содержания клеток в выборке из 100 000 лимфоцитов) и абсолютного (клеток в 1 мл крови) количества ПДК в крови методом проточной цитофлуориметрии на приборе EPICS XL компании Beckman Coulter с помощью моноклональных антител к специфическим маркерам ПДК (CD303 и CD123).

2. определение ИФН 1-го типа-продуцирующей функции ПДК: выработка ИФН в пг/мл в супернатанте методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA), которому предшествует клеточная инкубация (24 ч в CO₂-инкубаторе) с синтетическим олигонуклеотидом (содержит неметилованный CpG-динуклеотид в определенной последовательности (CpG-мотивы) и стимулирует TLR9 (ODN2216)) и полипептидным цитокином (ИЛ-3).

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы BioStat 2008. Определяли следующие статистические показатели: среднее значение, ошибка среднего, достоверность, при обсчете использовали критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе нашего исследования были установлены нормальные показатели ПДК у здоровых детей и взрослых. Оказалось, что как абсолютное, так и относительное содержание ПДК достоверно выше у детей, чем у взрослых (рис. 1).

Далее мы сравнили группу детей, больных HCV-инфекцией, и группу здоровых детей. Выяснилось, что абсолютное и относительное количество ПДК достоверно ($p < 0,05$) снижено в группе больных ХГС детей (абсолютное количество ПДК – $13,9 \pm 1,0$ клеток в 1 мл крови; относительное – $0,26 \pm 0,01\%$ в выборке из 100 000 лимфоцитов против $17,3 \pm 1,8$ и $0,38 \pm 0,03\%$ соответственно у здоровых детей). У взрослых, больных ХГС, абсолютное и относительное количество ПДК также достоверно ниже, чем в группе здоровых (абсолютное количество ПДК – $8,3 \pm 0,8$ против $10,2 \pm 1,7$ клеток в 1 мл периферической крови, относитель-

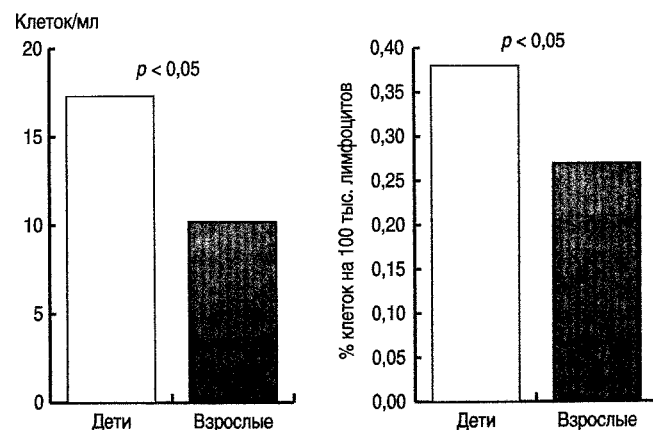


Рис. 1. Количество ПДК у здоровых детей и взрослых.

HCV. В этих условиях отмечалось отсутствие выработки ИФН в 1-й группе и подъем уровня продукции ИФН во 2-й группе. В этой работе наглядно показано, что секреция ИФН в ПДК вызвана контактным взаимодействием («клетка с клеткой») самой ПДК с инфицированной клеткой, а не с вирусом. При участии TLR7-рецептора, который распознает вирусную РНК, стимулируется каскад реакций, необходимых для немедленной секреции ИФН. При HCV-инфекции инфицированный гепатоцит, в котором активно реплицируется вирус, взаимодействует с ПДК, вызывая массивную выработку ИФН, не заражая саму ПДК. Подобный же механизм распознавания ПДК инфицированных клеток, например, зараженных вирусом ВИЧ и другими вирусами, был продемонстрирован в последующей работе [13].

Таким образом, сегодня механизмы выработки ИФН в ПДК при HCV-инфекции в самом общем виде представляются следующим образом: обычные пути выработки ИФН в гепатоците подавлены вирусными белками (NS3/NS4), секреция ИФН в ПДК стимулируется только контактом с инфицированным гепатоцитом, при этом ПДК не инфицируется. Отсюда можно предположить, что все эти необычные механизмы лежат в основе патогенеза HCV-инфекции, приводя к относительной сохранности гепатоцита и ПДК, формируя «выгодные» условия взаимодействия в тандеме «вирус–организм» и тем самым обуславливая хроническое течение инфекции.

Исходя из всего изложенного, есть все основания предполагать, что от количества и функциональной полноценности ПДК зависит характер течения HCV-инфекции, темпы индивидуального прогрессирования и прогноз, ответ на ИФН-терапию и ее эффективность. Между тем, вопрос этот крайне мало изучен, работы единичны и касаются только взрослых пациентов [14–16]. Полученные авторами этих работ результаты представлены в таблице 2. Отсутствие данных о роли и значении ПДК при HCV-инфекции у детей подтолкнуло нас к более углубленному изучению этого вопроса.

Целью нашего исследования является выяснение патогенетического и клинического значения функционирования ПДК при HCV-инфекции у детей и взрослых.

Пациенты и методы

Исследование проводилось на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в период с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. В исследовании участвовали 111 человек, в том числе 83 пациента в различные фазы HCV-инфекции (45 детей и 38 взрослых), вне зависимости от пола, возраста, уровня вирусной нагрузки, показателей трансаминаз, стадии фиброза (цирроза) и 28 человек – здоровые лица (16 детей и 12 взрослых). Критериями постановки диагноза хронического гепатита С (ХГС) являлись: определение мар-

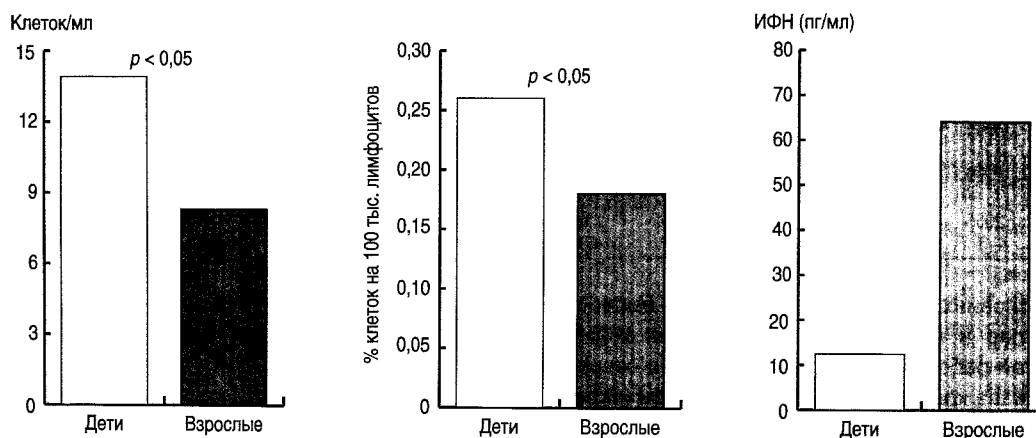


Рис. 2. Количественное и функциональное состояние ПДК у больных ХГС детей и взрослых.

ное – $0,18 \pm 0,01$ против $0,27 \pm 0,04\%$ клеток при выборке из 100 000 лимфоцитов, $p < 0,05$). Однако, при однонаправленности снижения уровня ПДК у больных ХГС исследуемые показатели у больных детей достоверно выше, чем у взрослых пациентов (рис. 2).

О функциональном состоянии ПДК мы судили по интенсивности выработки ими ИФН. По нашим данным, в здоровом организме как взрослого, так и ребенка, продукция ИФН, исходящего из ПДК, выделенных из крови, в 100% случаев ниже уровня детекции используемого нами метода (< 10 пг/мл). В отличие от этого, у больных ХГС средний уровень ИФН, продуцируемого ПДК, составил $12,43 \pm 20,0$ пг/мл (у взрослых) и $64,1 \pm 21,0$ пг/мл (у детей). В связи с высоким разбросом показателей на данном этапе исследований установить достоверных различий между детьми и взрослыми не удалось (рис. 2).

Важным фактом представляется выявленная нами достоверная связь между выработкой ИФН в ПДК и уровнем вирусной нагрузки у больных детей. Критерием для групп являлся только уровень вирусной нагрузки. Чем выше секреция ИФН в ПДК, тем ниже вирусная нагрузка. Так, при репликации вируса более 100 тыс. выработка ИФН составила $7,1 \pm 2,4$ пг/мл, а при отсутствии детекции вируса – $18,7 \pm 9,0$ пг/мл (рис. 3).

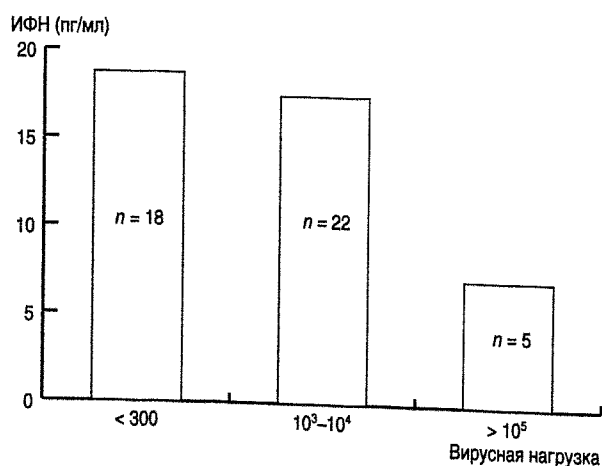


Рис. 3. Связь между уровнем продукции ИФН (пг/мл) в ПДК и показателями вирусной нагрузки у детей, больных ХГС.

Сопоставляя полученные нами результаты с единичными данными, представленными другими исследователями, можно констатировать следующее. Относительное количество ПДК у здоровых взрослых в нашем исследовании несколько ниже: $0,27 \pm 0,04$ против $0,34-0,36$ – по данным A.Ulshenheimer et al., R.S.Longman et al., J.A.Mengshol et al. [14–16]. При этом все исследователи отмечают снижение этих показателей у пациентов с ХГС по сравнению с показателями здоровых лиц от 3-кратного (с $0,34$ до $0,11$) до минимального ($0,32$ у больных ХГС против $0,39$ – у здоровых) [14, 15]. Наши данные, в целом, соответствуют этим результатам: мы получили снижение в 1,5 раза (с $0,27$ до $0,18\%$ содержания клеток при выборке из 100 000 лимфоцитов).

Результаты выполненных нами исследований у детей сопоставить с данными других авторов не представляется возможным в связи с их отсутствием. Продемонстрированный в нашей работе факт, что у здоровых детей количество ПДК выше, чем у взрослых, а на фоне ХГС тоже снижается, но не так интенсивно, может в определенной степени объяснить более благоприятное течение ХГС в детском возрасте.

Что касается функционального состояния ПДК, изучаемого в данной работе, то здесь заслуживает обсуждения обнаруженный нами некий парадоксальный факт. У больных ХГС вирусная нагрузка достоверно связана с уровнем выработки ИФН в ПДК: при высокой продукции ИФН вирусная нагрузка минимальна вплоть до отсутствия репликации, т.е. как бы контролируется уровнем ИФН, но у здоровых лиц показатели продукции ИФН не максимальны, а наоборот, ниже уровня детекции. Возможно, в крови здорового человека продукция ИФН в ПДК блокирована. Данный факт заслуживает отдельных специальных исследований, которые в настоящее время нами проводятся.

Выводы

1. Количественные показатели ПДК в детском возрасте существенно выше, чем у взрослых и в норме, и у больных ХГС.
2. Зависимость ИФН-образующей функции ПДК и вирусной нагрузки, по нашему мнению, свидетельствует в пользу серьезной роли, которую играют эти клетки в патогенезе, течении и исходах HCV-инфекции.

Литература/References

1. Facchetti F, De Wolf-Peeters C, Kennes C, Rossi G, De Vos R, van den Oord JJ, et al. Leukemia-associated lymph node infiltrates of plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells). Evidence for two distinct histological and immunophenotypical patterns. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(2):101-12.
2. Ronnblom L, Ramstedt U, Alm GV. Properties of human natural interferon-producing cells stimulated by tumor cell lines. *Eur J Immunol.* 1983;13(6):471-6.
3. Fitzgerald-Bocarsly P. Human natural interferon-alpha producing cells. *Pharmacol Ther.* 1993;60(1):39-62.
4. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:275-306.
5. Siegal F, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly P, Shah K, Ho S, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science.* 1999;284(5421):1835-7.
6. Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Aleardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med.* 1999;5(8):919-23.
7. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol.* 2004;5(12):1219-26.
8. Cisse B, Caton ML, Lehner M, Maeda T, Scheu S, Reizis B. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development. *Cell.* 2008;135(1):37-48.
9. Ghosh HS, Cisse B, Bunin A, Lewis KL, Reizis B. Continuous expression of the transcription factor e2-2 maintains the cell fate of mature plasmacytoid dendritic cells. *Immunity.* 2010;33(6):905-16.
10. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, Lewis KL, Sisirak V. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:163-83.
11. Crozat K, Guiton R, Guilliams M, Henri S, Baranek T, Schwartz-Cornil I, et al. Comparative genomics as a tool to reveal functional equivalences between human and mouse dendritic cell subsets. *Immunol Rev.* 2010;234(1):177-98.
12. Takahashi K, Shinichi A, Stefan W, Urtzi G, Pablo G, Masanori I. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, Published on line 2010-03-15.
13. Lepelletier A, Louis S, Sourisseau M, Law HK, Pothlichet J, Schilte C, et al. Innate sensing of HIV-infected cells. *Plos Pathogens.* 2011;7(2):e1001284.
14. Longman RS, Talal AH, Jacobson IM, Rice CM, Albert ML. Normal functional capacity in circulating myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2005;192(3):497-503.

15. Mengshol JA, Golden-Mason L, Castelblanco N, Im KA, Dillon SM, Wilson CC, et al. Impaired plasmacytoid dendritic cell maturation and differential chemotaxis in chronic hepatitis C virus: associations with antiviral treatment outcomes. *Gut.* 2009;58(7):964-73.
16. Ulsenheimer A, Gerlach JT, Jung MC, Gruener N, Wächter M, Backmund M, et al. Plasmacytoid dendritic cells in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2005;41(3):643-51.

Информация о соавторах:

Рейзис Ара Романовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 788-0002

Серебровская Лидия Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 366-0518

Чуланов Владимир Петрович, кандидат медицинских наук, руководитель научно-консультативного клинико-диагностического центра, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9639

Пичугина Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, специалист по продукции отдела проточной цитофлуориметрии ЗАО «БиоХимМак Диагностика»
Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 29/1
Телефон: (495) 647-2740

Лебедева Елена Борисовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646

Шмаков Николай Арсеньевич, кандидат медицинских наук, главный врач Центрального клинического санатория «Малаховка» Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 140033, Московская область, Люберецкий район, п. Малаховка, ул. Калинина, 29
Телефон: (495) 501-5266

Елзоева Любовь Игоревна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по научно-клинической работе Центрального клинического санатория «Малаховка» Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 140033, Московская область, Люберецкий район, п. Малаховка, ул. Калинина, 29
Телефон: (495) 501-5266

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

II Международная конференция Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии

23–26 мая 2012 года

Москва

Телефон: (499) 558 0253

Факс: (495) 772 6788

X Научно-практическая конференция Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений

5–6 апреля 2012 года

Москва

Телефон/факс: (495) 797-6292

mailto:info@infomedfarmdialog.ru

II Приволжская конференция по антимикробной терапии

11–12 октября 2012 года

Самара

Телефон: (4812) 45-06-02, 45-06-03,

45-06-12

Факс: (4812) 45-06-12 доб. 123