УДК 616.2-092:612.017.1-053.1

Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта

С.Ю.Терещенко, Э.В.Каспаров, М.В.Смольникова, Е.В.Кувшинова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Резюме

Маннозосвязывающий лектин (*Mannose-binding lectin* – MBL) относится к системе врожденного иммунитета – самому первому рубежу противоинфекционной защиты, реализующему свое действие уже в первые минуты и часы после внедрения патогенного микроорганизма. В обзоре представлены общие данные о механизмах действия MBL и частные случаи патогенетической роли его дефицита при широком круге респираторных заболеваний: бактериальной пневмонии, вирусных инфекциях респираторного тракта, туберкулезе, муковисцидозе, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме у взрослых и детей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, маннозосвязывающий лектин, иммунодефицит, инфекционные заболевания, респираторные заболевания.

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В. Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 748–752. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752

Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases

Sergey Yu. Tereshchenko, Eduard V. Kasparov, Marina V. Smol'nikova, Elena V. Kuvshinova

Federal Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science; ul. Partizana Zheleznyaka 3G, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Mannose-binding lectin is a part of the innate immunity that, being the first barrier of the anti-infectious defense, acts in first minutes or hours after pathogen challenge. The review provides data about mechanisms of action of mannose-binding lectin and its particular pathogenic role in a wide range of respiratory diseases: bacterial pneumonia, viral respiratory tract infections, tuberculosis, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma in adults and children.

Key words: innate immunity, mannose-binding lectin, immunodeficiency, infectious diseases, respiratory diseases.

For citation: Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Smol'nikova M.V., Kuvshinova E.V. Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 748–752 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6- 748-752

Маннозосвязывающий лектин (*Mannose-binding lectin* – MBL) – паттерн-распознающий острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации системы комплемента и опсонизации. У значительной части человеческой популяции отмечается врожденно низкий уровень продукции и / или низкая функциональная активность MBL вследствие носительства различных вариантов гена *MBL2*, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению самых разнообразных инфекционных заболеваний.

Механизм действия

Лектины – общий термин, обозначающий протеины, способные к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки и одновременно – со специфическими протеазами (MBL-*associated serine proteases* – MASPs) обладают собственно MBL и фиколины. Образование сложного комплекса приводит в итоге к активации системы комплемента. Такой путь активации называется лектиновым, в отличие от двух других путей – классического и альтернативного. Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием антителосодержащих иммунных комплексов с субкомпонентом комплемента C1q, а лектиновый, как и альтернативный, не требуют наличия специфических антител. Все 3 пути активации ведут к одному важнейшему событию: расщеплению центрального компонента системы комплемента – протеина C3 с образованием его фрагмента C3b, который опсонизирует чужеродные клетки, подготавливая их к последующему фагоцитозу. Одновременно активируются поздние компоненты комплемента (C5–C9), обладающие непосредственной цитолитической активностью без участия фагоцитирующих клеток. Таким образом, лектиновый путь активации комплемента, являясь филогенетически более древним, не требует наработки антител и выступает

важнейшей частью первой линии неспецифической противоинфекционной защиты. Кроме того, важной функцией MBL является также непосредственная, без участия комплемента, опсонизация бактерий.

Основная часть MBL образуется в печени и с током крови попадает в очаг бактериальной инсеминации, однако очень небольшая его часть также может продуцироваться также непосредственно некоторыми локальными тканевыми структурами. В плазме крови и в тканях отдельные молекулы MBL образуют олигомерные комплексы, что необходимо для оптимального функционирования протеина. К настоящему времени нет доказательств продукции MBL тканями легких; считается, что весь пул легочного MBL имеет плазменное происхождение. Концентрация MBL в плазме крови составляет от 0 до 7,9 мкг / мл, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа – 0,015–0,019 мкг / мл. Условным критерием дефицита MBL в настоящее время принято считать его плазменный уровень < 0,5 мкг / мл или, что считается надежнее, < 0,2 мкг / мл в депозитах комплемента, что отражает непосредственную функциональную активность белка [1]. Важно отметить, что функция MBL может быть нарушена и при его условно нормальных плазменных уровнях вследствие генетически детерминированных нарушений молекулярной конформации белковых субъединиц.

Показано, что отдельные полиморфизмы структурной части гена *MBL2* («дикий» аллель – A, с вариантами B, C, D суммарно – 0) ассоциированы с низкой функциональной способностью MBL активировать комплемент, а полиморфизмы промоторной части гена (H/L и X/Y) – с низким плазменным уровнем MBL.

Единой точки зрения на однозначный лабораторный критерий дефицита MBL в настоящее время нет, используются различные точки разделения. Если за точку разделения принять упомянутый уровень MBL в плазме крови 0,5 мкг / мл, то около 20–25 % населения будут признаны дефицитными, причем у 8 % MBL в плазме крови вообще не определяется [2].

Таким образом, согласно такому определению, врожденный дефицит MBL очень широко распространен в популяции и его непосредственная ассоциация с тяжелыми инфекциями, имеющими популяционные последствия, может вызывать сомнение. Существует несколько вероятных объяснений такому противоречию.

Во-первых, низкая плазменная концентрация может компенсироваться более высокой тканевой функциональной активностью, к тому же достаточные для успешной активации тканевые концентрации MCL неизвестны и могут быть довольно невысокими. Во-вторых, существует гипотеза протективной роли низких концентраций MBL в отношении некоторых опухолей, атеросклероза, туберкулеза [3]; таким образом, следуя этой гипотезе, физиологическая роль MBL может меняться с возрастом – если в раннем возрасте его защитная роль может быть очень высокой (особенно в период 6–12 мес. жизни ребенка, когда собственные антитела еще не выработаны, а материнские исчерпаны), то в пожилом возрасте его высокие концентрации могут быть нежелательными. Наконец, более значимую роль может играть не изолированный дефицит MBL, а его сочетание с другими состояниями, такими как муковисцидоз, пороки развития легких, одновременный дефицит фиколина, MASP.

В экспериментах убедительно показано накопление MBL в депозитах комплемента (что доказывает его активную элиминационную роль) при инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, M. avium complex, Legionella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis* и т. п. В то же время результаты изучения защитной роли MBL для таких актуальных для респираторного тракта возбудителей, как *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus,* довольно противоречивы [4]. Считается, что наличие капсулы у *S. pneumoniae* препятствует связыванию MBL с бактерией и резко снижает его комплемент-активирующий эффект.

Внебольничная пневмония

Значительное число исследований посвящено вопросу ассоциативной связи MBL дефицита и внебольничной пневмонии. Так, в метаанализе *D.P.Eisen et al.* [1] показано увеличение риска летального исхода у пациентов с пневмококковым сепсисом, имевших плазменный уровень MBL < 0,5 мкг / мл. Такая зависимость сохранялась после поправки на пневмококковую бактериемию и коморбидные заболевания. Определенные гаплотипы промоутера гена *MBL2* ассоциированы с высоким риском заболеваний нижних дыхательных путей у финских военнослужащих [2]. В то же время в недавнем исследовании *L.F.Lundbo et al.* не показано наличия ассоциативной связи полиморфизма гена *MBL2* с инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей [3].

По результатам 2 независимых исследований, проведенных в Австралии и Нидерландах, продемонстрировано, что дефицит MBL является фактором риска для возникновения легионелезной пневмонии [4]. Эти данные несколько неожиданны, т. к. ранее считалось, что роль MBL в элиминации внутриклеточных возбудителей, к которым относится *Legionella pneumophila*, минимальна. Подобные данные получены у пациентов с врожденным дефицитом иммуноглобулинов при инфекции, вызванным другим внутриклеточным возбудителем – *M. pneumoniae* [5]. Вероятным объяснением может быть значительная роль MBL в процессах киллинга внутриклеточных бактерий легочными макрофагами и / или наличие неизученных к настоящему времени противомикробных функций MBL.

Туберкулез. По результатам некоторых исследований показана протективная роль MBL дефицита при инфекции, вызванной *M. tuberculosis,* хотя есть и противоположные результаты [6]. Например, испанскими авторами обнаружно, что отдельные гап-

лотипы гена *MBL2*, характерные для лиц с низкой продукцией белка, ассоциированы с более низким риском туберкулезной инфекции в популяциях Западной Европы [7]. Подобная протективная роль гаплотипов, ассоциированных с низкой продукцией MBL, ранее была показана для южно-африканской и датской взрослых популяций, а также для детей Гамбии [8–10]. В то же время вьетнамскими исследователями выявлена протективная роль YA/YA-гаплотипа гена *MBL2*, ассоциированного с высокими уровнями MBL, в отношении развития активного туберкулеза у молодых (но не возрастных) пациентов, при этом связи с латентным инфицированием не выявлено [11]. В недавнем исследовании *J.D.Chalmers et al.* не показано наличия какой-либо связи между сывороточными уровнями MBL и фиколина и наличием туберкулеза у взрослых пациентов в Великобритании [12].

Респираторные вирусные инфекции

Согласно экспериментальным данным, доказывающим распознающую функцию MBL в отношении вирусов [6], а также отдельным наблюдениям показано, что дефицит MBL предрасполагает к более тяжелому течению респираторно-синцитиальной инфекции у детей [13], тяжелому острому респираторному синдрому в китайской популяции [14] и осложненному течению вакцинации против гриппа [15]. Иранскими учеными недавно показана связь дефицита MBL с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта [16]. Такая связь была подтверждена и английскими исследователями (2016) [17].

Микозы респираторного тракта

По результатам экспериментов на животных показано наличие защитных свойств MBL в отношении различных грибковых инфекций. Так, в небольшом исследовании [18] у пациентов (n = 11) с хроническим легочным аспергиллезом продемонстрировано, что значительная их часть были носителями варианта гена *MBL2 D*. Дефицит MBL ассоциирован с высоким риском инвазивных микозов у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток [19].

Хронические заболевания легких

Тяжесть поражения легких у пациентов с муковисцидозом тесно ассоциирована с дефицитом MBL. Так, в датской когорте пациентов с муковисцидозом носители гаплотипов, ассоциированных с MBL-дефицитом, отмечены худшие спирографические показатели и меньшая продолжительность жизни. Американскими и канадскими исследователями описаны подобные результаты, дополненные данными о предрасположенности MBL-дефицитных пациентов к более ранней колонизации *P. aeruginosa*. Необходимо отметить, что врожденный дефицит MBL у пациентов с муковисцидозом может усугубляться способностью нейтрофильных энзимов разрушать MBL непосредственно в просвете бронхов и тканях респираторного тракта.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, являющихся носителями B-варианта гена *MBL2*, отмечено большее количество обострений, связанных с инфекцией [6].

Значительное количество исследований посвящено связи между бронхиальной астмой (БА) и MBL (как плазменной его концентрацией, так и генетическими полиморфизмами MBL2). Так, при изучении большого количества генетических полиморфизмов *S.Esposito et al.* установлено наличие положительной ассоциации рецидивирующих обструктивных эпизодов у детей с генетическим вариантом MBL2-rs1800450CT [20]. *K.Nuolivirta et al.* показана связь генотипов MBL2-non-A/A с рецидивирующими инфекциями и тяжелым течение бронхиолита в грудном возрасте, что впоследствии ассоциировалось с рецидивами бронхообструкции [21]. Подобные данные получены и *P.Koponen et al.*, при этом увеличение риска БА после эпизода тяжелого бронхиолита зарегистрировано только у детей старше 5–7 лет [22]. Есть данные о связи полиморфизма гена *MBL2* в виде преобладания 0-аллеля с риском развития атопического дерматита, являющегося важнейшим предиктором БА [23]. В популяции китайских детей, страдающих БА, ассоциации заболевания с полиморфизмами гена *MBL2* не выявлено [24].

Более высокие плазменные уровни MBL у взрослых пациентов с БА продемонстрированы по результатам исследования [25], однако в аналогичной работе [15] таковые связываются с увеличением продукции MBL в печени как системного ответа на повторные инфекции. Кроме того, индийскими исследователями показано, что наиболее распространен «дикий» аллель A/A54 кодона гена [26]. *MBL2* ассоциирован с риском формирования БА у студентов. *J.Aittoniemi et al.* не найдено ассоциации полиморфизма гена *MBL2* с маркерами атопии и общей когортой взрослых пациентов с БА, однако продемонстрирована возможная связь дефицита MBL с неатопическим инфекционным вариантом заболевания [27].

Таким образом, складывается впечатление о возрастной детерминированности роли дефицита MBL в механизмах формирования БА. Если для детской популяции такая положительная ассоциация вполне возможна через реализацию гиперреактивности бронхов вследствие перенесенного тяжелого инфекционного респираторного заболевания в грудном возрасте, то для взрослой когорты такая связь сомнительна, за исключением пациентов с инфекционно-зависимым вариантом рецидивирующей бронхообструкции.

Заключение

Проблема роли дефицита MBL при респираторных заболеваниях далека от своего окончательного решения. В частности, все еще активно дискутируется,

Пульмонология. 2016; 26 (6): 748–752. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752

считать ли вообще пациентов с низкими уровнями MBL иммунодефицитными, ведь при этом в данную категорию попадает ≥ 15–20 % человеческой популяции. При этом одни авторы считают эту молекулу совершенно необходимым компонентом врожденного иммунитета, тогда как другие предполагают ее наличие избыточным атавизмом, иногда даже вредным [28]. Кроме того, однозначно не определены точки разделения для границ нормального и низкого / высокого содержания MBL в плазме и тканях. Не определена врачебная тактика для условно здоровых пациентов с диагностированным низким уровнем MBL: хотя некоторые эксперты рекомендуют в этом случае обязательную вакцинацию против менингококка и пневмококка, реальная польза от такого подхода не изучена. Предпринимаемые в последние годы попытки заместительной MBL-терапии у пациентов в иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, химиотерапия, трансплантация) нуждаются в более точной верификации показаний и эффективности. Эти и другие вопросы относительно биологической и клинической роли MBL для организма человека должны стать предметом самого интенсивного изучения уже в ближайшие годы.

Благодарности
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности в рамках научного проекта № 16-44-240668.

Acknowledgements
The review was written as a part of the scientific project No. 16-44-240668 and was supported by the Russian Foundation of Fundamental Research, Government of the Krasnoyarsk krai, and the Krasnoyarsk Territorial Foundation for Support Research and Technical Activities.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A. et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 510–516. DOI: 10.1086/590006.
2. Rantala A., Lajunen T., Juvonen R. et al. Mannose-binding lectin concentrations, MBL2 polymorphisms, and susceptibility to respiratory tract infections in young men. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (8): 1247–1253.
3. Lundbo L.F., Harboe Z.B., Clausen L.N. et al. Mannose-binding lectin gene, MBL2, polymorphisms are not associated with susceptibility to invasive pneumococcal disease in children. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (4): e66–71.
4. Eisen D.P., Stubbs J., Spilsbury D. et al. Low mannose-binding lectin complement activation function is associated with predisposition to Legionnaires' disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149 (1): 97–102.
5. Hamvas R.M., Johnson M., Vlieger A.M. et al. Role for mannose binding lectin in the prevention of Mycoplasma infection. *Infect. Immun.* 2005; 73 (8): 5238–5240.
6. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010; 2 (2): 114–122. DOI: 10.1159/000228159.
7. Garcia-Laorden M. I., Pena M. J., Caminero J. A. et al. Influence of mannose-binding lectin on HIV infection and tuberculosis in a Western-European population. *Mol. Immunol.* 2006; 43 (14): 2143–2150.
8. Hoal-Van Helden E.G., Epstein J., Victor T.C. et al. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr. Res.* 1999; 45 (4, Pt 1): 459–464.
9. Bellamy R., Ruwende C., Mcadam K. P. et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM.* 1998; 91 (1): 13–18.
10. Soborg C., Madsen H.O., Andersen A.B. et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188 (5): 777–782.
11. Hijikata M., Matsushita I., Hang N.T. et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam. *Hum. Immunol.* 2014; 75 (8): 840–846.
12. Chalmers J.D., Matsushita M., Kilpatrick D.C., Hill A.T. No Strong relationship between components of the lectin pathway of complement and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Inflammation.* 2015; 38 (4): 1731–1737.
13. Ribeiro L.Z., Tripp R.A., Rossi L.M. et al. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV) disease. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 (2): 166–173.
14. Zhang H., Zhou G., Zhi L. et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (8): 1355–1361.
15. Tang Y.W., Li H., Wu H. et al. Host single-nucleotide polymorphisms and altered responses to inactivated influenza vaccine. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 1021–1025.
16. Rashidi E., Fazlollahi M.R., Zahedifard S. et al. Mannose-binding lectin deficiency in patients with a history of recurrent infections. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15 (1): 69–74.
17. Holdaway J., Deacock S., Williams P., Karim Y. Mannose-binding lectin deficiency and predisposition to recurrent infection in adults. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69: 731–736. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203065.
18. Crosdale D.J., Poulton K.V., Ollier W.E. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Dis.* 2001; 184 (5): 653–656.
19. Granell M., Urbano-Ispizua A., Suarez B. et al. Mannan-binding lectin pathway deficiencies and invasive fungal infections following allogeneic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2006; 34 (10): 1435–1441.
20. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.
21. Nuolivirta K., He Q., Grondahl-Yli-Hannuksela K. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in infants with bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing. *Allergol. Int.* 2012; 61 (2): 305–309.
22. Koponen P., He Q., Helminen M. et al. Association of MBL2 polymorphism with asthma after bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (5): 619–622.
23. Carrera M.C., Moura P., Crovella S. et al. High polymorphism of the MBL2 gene in patients with atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (1): 39–42.
24. Leung T.F., Tang N.L., Sung Y.M. et al. Genetic association study between mbl2 and asthma phenotypes in Chinese children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17 (7): 501–507.

25. Bae S.J., Kim S.H., Losol P. et al. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms affect serum mannose-binding lectin levels in adult asthmatics. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2013; 111 (1): 71–73.
26. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population. *Dis. Markers.* 2012; 32 (5): 301–308.
27. Aittoniemi J., Soranummi H., Rovio A.T. et al. Mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphism in asthma and atopy among adults. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142 (1): 120–124.
28. Heitzeneder S., Seidel M., Forster-Waldl E., Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency – Good news, bad news, doesn't matter? *Clin. Immunol.* 2012; 143 (1): 22–38.

Поступила 08.06.16
Received Juny 08, 2016

Информация об авторах

Терещенко Сергей Юрьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением соматического и психического здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru
Каспаров Эдуард Вильямович – д. м. н., профессор, исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: impn@impn.ru
Смольникова Марина Викторовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: smarinv@ya.ru
Кувшинова Елена Владимировна – врач отделения детской пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru

Author information

Sergey Yu. Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Children's Somatic and Psychiatric Health, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru
Eduard V. Kasparov, Doctor of Medicine, Professor, Alternative Director of Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: impn@impn.ru
Marina V. Smol'nikova, Candidate of Medicine, Leading Researcher at Laboratory of Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: smarinv@ya.ru
Elena V. Kuvshinova, Physician at Department of Pediatric Pulmonology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru