

**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ИНТИМЫ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****Н.Н.Дорофиевко***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,  
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Представлены результаты электронно-микроскопического исследования 35 пуповин, полученных при родах от женщин, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в третьем триместре гестации (титр антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600) – основная группа (n=24), и от практически здоровых рожениц, составивших контрольную группу (n=11). Обнаружено, что основные нарушения развивались в эндотелиальном монослое сосудов пуповины. В сосудах наблюдалась картина экссудативной и пролиферативной стадий диффузного эндотелиального воспаления. Выявлены признаки инфекционно-токсического повреждения, связанного с вирусемией, о чем свидетельствуют дистрофические, апоптозные, некробиотические и некротические изменения в эндотелиоцитах, и их десквамация. При этом отмечается разрушение межклеточного матрикса, базальной мембраны сосудов, уменьшение контактов между эндотелиальными клетками, а также адгезия, трансмиграция и активация лейкоцитов к сосудистой стенке, что способствовало ремоделированию сосудов пуповины и нарушению их функции. Выявленные изменения в эндотелии могут приводить к дисциркуляторным расстройствам в сосудах пуповины и инициировать развитие спазма артерий и затруднение венозного тока крови, что может являться причиной возникновения гипоксии плода, приводящей к задержке внутриутробного развития и преждевременному прерыванию беременности.

*Ключевые слова: пуповина, сосуды, апоптоз, эндотелиоциты, цитомегаловирусная инфекция.*

**SUMMARY****FEATURES OF THE STRUCTURE OF ENDOTHELIOCYTES OF VESSELS INTIMA IN THE UMBILICAL CORD AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****N.N.Dorofienko**

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,  
675000, Russian Federation*

The results of electron microscopic studies of 35 umbilical cords obtained at birth from women undergoing cytomegalovirus infection in the third trimester of gestation (titer of IgG antibodies to cytomegalovirus 1:1600) – the main group (n=24) and from healthy pregnant women, the control group (n=11). It was found out

that major violations evolved in the endothelial monolayer of umbilical vessels. In vessels there was the pattern of exudative and proliferative stages of diffuse endothelial inflammation. The signs of infectious and toxic damage associated with viremia, which is proved by dystrophic, apoptotic, necrobiotic and necrotic changes in endothelial cells and their desquamation were revealed. At the same time there was the destruction of the extracellular matrix and the basement membrane of blood vessels, the reduction of contacts between endothelial cells, as well as adhesion, transmigration and activation of leukocytes to the vascular wall, thereby remodeling the umbilical vessels and disrupting their function. Revealed changes in the endothelium may lead to disorders in dyscirculatory vessels and initiate the development of umbilical artery spasm and obstruction of the venous blood flow, which may be the cause of fetal hypoxia, resulting in intrauterine growth retardation and premature termination of pregnancy.

*Key words: umbilical cord, vessels, apoptosis, endotheliocytes, cytomegalovirus infection.*

В настоящее время проблема внутриутробной инфекции продолжает привлекать внимание в связи с сохраняющейся высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью [3]. В ряде работ показано, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) матери может способствовать формированию хронической плацентарной недостаточности, оказывающей неблагоприятное воздействие на внутриутробное состояние плода и проявляющейся у новорожденных детей в виде синдрома задержки внутриутробного развития [5, 9].

Одной из наиболее актуальных причин возникновения данной патологии является повреждение эндотелия кровеносных сосудов хориальных ворсин плаценты и пуповины [1, 4, 6, 10]. Установлено, что при нормально протекающей беременности эндотелиальный монослой сосудов продуцирует ряд веществ (эндотелин-1, простагландин, оксид азота, тромбоксан, тканевой активатор плазминогена), позволяющих регулировать реактивность сосудов, предотвращать возникновение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повреждение сосудистой стенки [10, 14]. При этом ключевую роль в нормальном функционировании сосудистой стенки играет структурная организация клеточной системы в целом, оценить которую можно с позиции изучения критериев состояния биологической системы в норме и во время воздействия вирусной инфекции [5, 8].

В настоящее время повреждению эндотелия отводится ведущее место в развитии гемодинамических на-

рушений в системе мать–плацента–плод на фоне развивающейся ЦМВИ и играющих ведущую роль в патогенезе внутриутробной гипоксии, приводящей к задержке роста-весовых показателей и нарушению функционального созревания жизненно важных систем и органов плода [5, 15]. При этом гипоксия, развивающаяся в тканях плодово-плацентарного комплекса, а именно в сосудах пуповины на фоне нарушений кровотока, способствует локальному поражению эндотелия, которое приобретает в последующем генерализованный характер. Результатом прогрессирования инфекции становятся эндотелиальная дисфункция, гипофункция сосудистого кровотока пуповины и внутриутробное страдание плода [2, 3].

В связи с этим необходимость выявления морфологических особенностей состояния эндотелия у беременных с ЦМВИ является актуальной проблемой акушерства. Цель данного исследования – электронно-микроскопическое изучение особенностей строения эндотелиоцитов интимы сосудов пуповины при обострении во время беременности ЦМВИ.

### Материалы и методы исследования

Работа была выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Объектом для исследования послужили пуповины, полученные при родах от рожениц, перенесших ЦМВИ в III триместре гестации (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) – основная группа (n=24), и от практически здоровых рожениц, составивших контрольную группу (n=11). У женщин ЦМВИ симптоматически проявлялась в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося ринофарингитом. Клинический диагноз обострения ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса avidности осуществлялись методами ИФА на спектрофотометре Stat Fax-2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР проводилось на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Для электронной микроскопии образцы пуповины фиксировали при температуре (0±4°C) в 1-2,5% глутаральдегиде на 0,1M кокадилатном буфере или 0,2M фосфатном буфере при pH 7,4 в течение 1 часа. Далее материал отмывали в соответствующем буфере с 5% сахарозой. Постфиксацию проводили в 1% забуференном растворе четырехоксида осмия в течение 80 минут,

обезвоженные образцы заключали в эпон-812. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом с целью дальнейшей прицельной ультратомии на ультрамикротоме LKB-NOWA (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Исследование и фотографирование ультратонких срезов проводили на электронном микроскопе TESLA BS-540 (Чехия).

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования сосудистого эндотелия пуповины при обострении ЦМВИ показали, что в большинстве своем интима сосудов претерпевала глубокие патологические изменения, проявляющиеся разной степенью дезорганизации эндотелиальной выстилки сосуда и нарушениями структурно-функциональной организации эндотелиоцитов, субэндотелиального слоя, базальной мембраны. Эти структурные изменения интимы могут и не определяться или быть выражены очень слабо в рядом расположенных сосудах. Однако в одном и том же сосуде встречаются участки с существенными изменениями внутренней оболочки, а рядом находится зона с неизменной интимой.

На фоне вирусного поражения эндотелиоциты интимы сосудов пуповины были уплощены, цитоплазматические органеллы практически отсутствовали (рис. 1 а). Наблюдались клетки с ячеистой структурой цитоплазмы вследствие расширенных полостей гладкого эндоплазматического ретикулума (рис. 1 б). Размеры некоторых эндотелиальных клеток были увеличены, наблюдался эффект «плюс мембраны» – возрастание инвагинаций и выростов плазмолеммы в просвет сосуда, причем величина таких отростков иногда превосходила величину ядра (рис. 1 в).

Строение клеточных стыков в большинстве случаев было нарушено, так как межклеточные щели расширялись, образуя крупные полости (рис. 1 г).

При этом, на отдельных участках наблюдалось нарушение взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной за счет деструкции и отека (рис. 2 а). В части сосудов пуповины было выявлено отслоение эндотелиоцитов в просвет сосуда и разрушение их стенки (рис. 2 в). Сравнительно нередко в сосудах отмечались явления «иммунного прилипания» эритроцитов к плазмолеммам эндотелиоцитов и адгезии эритроцитов между собой – сладж-эффект (рис. 2 б).

В очагах поражения ЦМВ выявлялись цитомегалические клетки, больших размеров, с крупными внутриядерными включениями, ограниченными от ядерной мембраны бледным ободком и напоминающих «совиный глаз» (рис. 3 а).

Подобного рода явления наблюдались и другими исследователями при изучении биопсийного материала легких, почек, печени и иных органов [8, 16]. Эти вирусобусловленные ядерные включения наблюдались в фибробластах, находящихся, главным образом, в адвентиции сосудов в несколько меньшем количестве – в мышечном слое и под эндотелием (рис. 3 б). Кроме

того, в зонах повреждения эндотелия отмечался процесс инфицирования новой порции клеток путем прямого контакта с зараженными клетками, так образуя особые полые структуры, напоминающие фолликулы,

путем почкования вирион переходит из клетки в клетку, перенося весь свой внутренний вирусный капсид (рис. 3 в), что согласуется с данными других авторов [16].

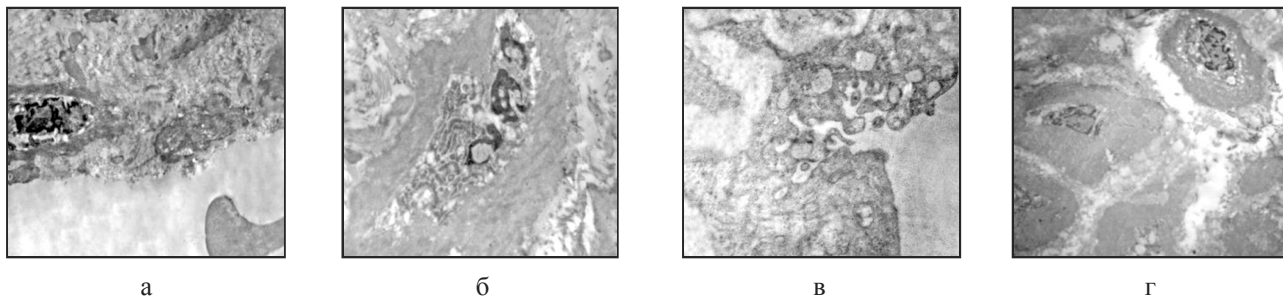


Рис. 1. Эндотелий сосудов пуповины плода от рожениц, перенесших в третьем триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600): а – уплощенный эндотелиоцит; б – расширенные полости эндоплазматического ретикулаума; в – выросты плазмолеммы в просвет сосуда; г – нарушение строения клеточных стыков. Электронная микроскопия. Увеличение: 7000.

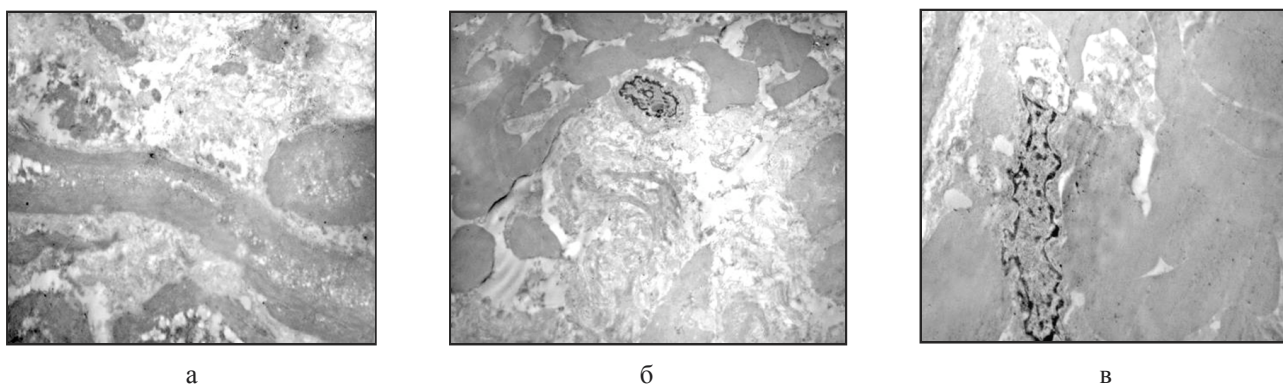


Рис. 2. Интима сосудов пуповины плода от рожениц, перенесших в третьем триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600). Нарушение межэндотелиоцитарных связей: а – нарушение связи между эндотелиоцитами и утолщенной базальной мембраной; б – адгезия эритроцитов; в – слущивание эндотелия в просвет сосуда. Электронная микроскопия. Увеличение: 9000.

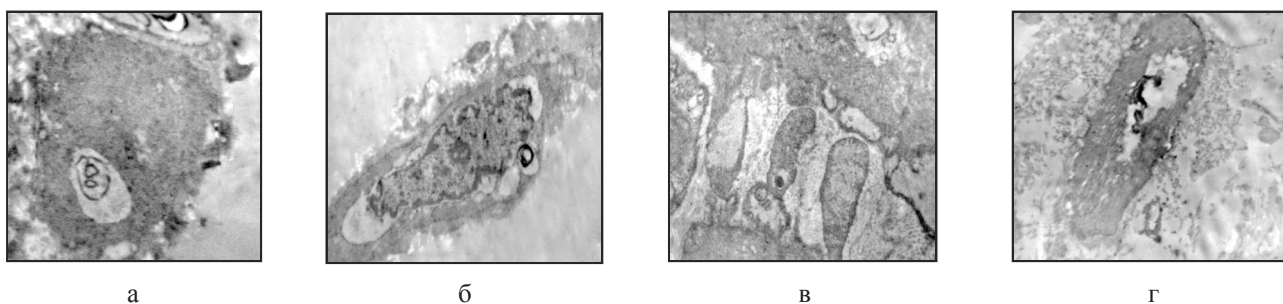


Рис. 3. Интима сосудов пуповины плода от рожениц, перенесших в третьем триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600). В ядрах эндотелиоцитов деструктивные изменения: а – вирусобусловленные ядерные включения; б – проникновение вириона в фибробласт и формирование внутриклеточной вакуоли – рецептосомы; в – адсорбция вируса, слияние вирионных оболочек и клеточных мембран; г – формирование фигуры, характерной для апоптоза. Электронная микроскопия. Увеличение: 7000.

Помимо этого прослеживались различные стадии, характерные для ДНК-вирусных инфекций, вступление клеток в апоптотическое состояние. Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, окруженных мембраной, сморщиванием органелл, разрушением внутренних мембран набухших митохондрий, плазмолизом цитоплазмы и фрагментацией клеточного содержимого на отдельные апоптотические

тельца, ограниченные плазматической мембраной (рис. 4 а). В ультраструктуре других клеток отмечалось появление пикнотических ядер, ядер с кариорексисом и кариолизисом, резко выраженным микроплазматозом (рис. 4 б).

В некоторых случаях в сосудах пупочного канатика были выявлены выраженная десквамация и очаговые некрозы эндотелия со слабо выраженной лейкоцитар-

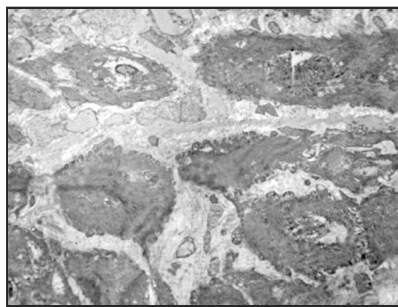


ной инфильтрацией, что может быть связано с непосредственным действием вируса или выраженной гипоксемией (рис. 4 в). Наряду с этим отмечались зоны, находящиеся в состоянии резндотелизации, где на гра-

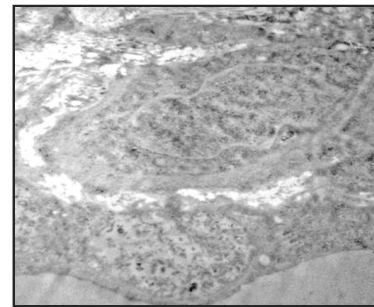
нице участка повреждения обнаруживается распластывание краевых эндотелиоцитов с формированием у них структурированной ламеллоплазмы.



а



б



в

Рис. 4. Интима сосудов пуповины плода от рожениц, перенесших в третьем триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600). В ядрах эндотелиоцитов деструктивные изменения: а – образование апоптозного тельца; б – преждевременное вступление ядер в апоптоз, выпячивание цитоплазмы с плазмолеммой; в – эмиграция лейкоцита из просвета сосуда непосредственно через эндотелиальные клетки при воспалении. Электронная микроскопия. Увеличение: 7000.

Следует отметить, что после восстановления целостности эндотелиального монослоя клеточная система становится более сложной, отмечалось увеличение разнородности и снижение упорядоченности расположения клеток в пласте. Это обуславливало низкую степень связанности эндотелиоцитов между собой и приводило к увеличению проницаемости сосудистой стенки. Данный факт может расцениваться как признак снижения адаптационных и компенсаторных возможностей эндотелиального пласта [12].

Вследствие внедрения вирусного инфекта в эндотелий сосудов развивается цепная реакция ферментативных и метаболических процессов, приводящих к нарушению структуры, как цитоплазмы, так и ядерного вещества, что характерно для деструктивной стадии апоптоза [6]. Эти изменения рассматриваются как проявление необратимой фазы в процессе программируемой гибели клетки. Наблюдалось сравнительно небольшое количество эндотелиоцитов с признаками поздней стадии апоптоза, это может быть связано с тем, что при переходе в данную стадию клетки быстро поглощаются макрофагами [13].

По мнению ряда авторов, в большинстве случаев вирусная инфекция может приводить к апоптозу, а гибель инфицированных клеток является важным аспектом защиты организма, при этом судьба беременности отодвигается на второй план. Отмечено, что преждевременная индукция апоптоза может вносить вклад в дисфункцию сосудов пуповины и в результате приводить к потере беременности [4, 6]. Имеются данные, что рост апоптоза клеток плаценты также наблюдается при беременности, осложненной синдромом задержки роста плода и гестозом, этот процесс сопровождается снижением инвазии трофобласта и трансформацией спиральных артерий [7].

Наблюдаемые изменения структуры цитоплазмы за счет расширенных полостей гладкого эндоплазматического ретикулаума свидетельствовали о резком сниже-

нии функции этого органоида. Возникновение гиперплазии, а в дальнейшем атрофии и редукции эндоплазматической сети может существенно влиять на гомеостаз клетки путем нарушения внутриклеточного транспорта метаболизируемых продуктов и ферментопатии, способствуя накоплению в расширенных цистернах сети белков, воды и липопротеидов. Эти некробиотические изменения в клетке указывают на снижение синтетических и энергетических процессов, при этом отмечается повышенное образование микротелец, цитосом, мультивезикулярных телец, в которых определяются органоиды клетки на ранних стадиях распада [11].

Отмеченные явления «иммунного прилипания» эритроцитов к плазмолеммам эндотелиоцитов и адгезии их между собой могут свидетельствовать о том, что в фетальном кровяном русле происходит торможение кровотока, развивается сладж-эффект, который имеет застойный характер. Предполагается, что повышение гидростатического давления и вязкости крови провоцирует увеличение напряжения сдвига на эндотелий и отек субэндотелиального слоя. Эти факторы приводят к потере контакта эндотелия с базальной мембраной и являются дополнительным звеном в инициации программируемой гибели клеток [13].

Наблюдаемая гибель инфицированных клеток, как правило, приводит к отторжению пораженных эндотелиоцитов в просвет сосуда, а продукты их распада попадают в кровь, вызывая интоксикацию. Соответственно вирус разносится по всему организму, активируя протеолиз и повреждая другие клетки эндотелия сосудов, что способствует повышению их проницаемости и повторному повреждению тканей плодово-плацентарного комплекса, и в последующем может приводить к неблагоприятному исходу беременности [9, 16].

Кроме того, по мнению исследователей, повреждение сосудистой стенки пуповины может способство-

вать, поступлению в амниотическую полость продуктов жизнедеятельности возбудителя и метаболитов из поврежденных вирусом тканей, способствуя развитию дистрофических и некротических изменений в амниоцитах, приводящих к их десквамации и появлению большого количества инфицированных клеток и клеточных элементов в амниотической жидкости. Все это может приводить к серьезным осложнениям беременности, влияя на состояние как матери, так и плода [3, 9].

Так, по результатам исследования представленных наблюдений следует предполагать вирусную с повреждением не только сосудов пуповины, но и органов и систем плода, а также различных частей последа. Возможно также, что воспаление сосудов пуповины в сочетании с цитотоксическим действием вируса на их эндотелий является ведущим звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции, приводящей в последующем к нарушению циркуляции крови в сосудах и внутриутробной гипоксии плода.

#### Заключение

Таким образом, обнаруженные морфологические изменения в сосудах пуповины при воздействии ЦМВ свидетельствуют о том, что основные нарушения развиваются в эндотелиальном монослое. В сосудах наблюдалась картина экссудативной и пролиферативной стадий диффузного эндотелиального воспаления. Выявлены признаки инфекционно-токсического повреждения, связанного с вирусемией, о чем свидетельствуют дистрофические, апоптозные, некробиотические и некротические изменения в эндотелиоцитах и их десквамация. При этом отмечается разрушение межклеточного матрикса, базальной мембраны сосудов, уменьшение контактов между эндотелиальными клетками, а так же адгезия, трансмиграция и активация лейкоцитов к сосудистой стенке, что приводит к ремоделированию сосудов пуповины и нарушению их функции. Выявленные изменения в эндотелии могут способствовать дисциркуляторным расстройствам в сосудах пуповины и инициировать развитие спазма артерий, затруднению венозного тока крови, что может являться причиной возникновения гипоксии плода, приводящей к задержке внутриутробного развития и преждевременному прерыванию беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаева Ж.О., Омаров С.-М.А. Патология пуповины плода. Махачкала: ДНЦ РАН, 2009. 121 с.
2. Особенности функционального состояния микрососудистого эндотелия при гипертонической болезни / А.Х.Ахминеева [и др.] // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т.120, №5. С.69–71.
3. Горбунов Е.Ф. Внутриутробные инфекции, их значение в перинатальной патологии, возможности диагностики и профилактики // Вестн. НГУ. 2006. №35. С.42–44.
4. Дорофиев Н.Н. Ультразвуковые изменения эндотелиального слоя сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыха-

ния. 2013. Вып.50. С.82–88.

5. Королева Л.И., Колобов А.В. Морфофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусами доношенных новорожденных детей // Журн. акуш. и жен. болезней. 2007. Т.56, №3. С.30–36.

6. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Реализация апоптоза в ядрах синцитиотрофобласта ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпесвирусной инфекции в зависимости от содержания в гомогенате плаценты аннексина V // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т.9, №1. С.45–48.

7. Toll-подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности / О.В.Макаров [и др.] // Акуш. и гин. 2008. №2. С.22–28.

8. Маянский А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть II) // Вопр. диагностики в педиатр. 2009. Т.1, №5. С.5–13.

9. Павлова Н.Г. Интраамниальная инфекция в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки развития плода // Журнал акуш. и жен. болезн. 2007. №S1. С.55–58.

10. Морфологические особенности маточно-плацентарного кровотока при гестозе / Т.В.Павлова [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гин. 2009. Т.9, №5. С.15–19.

11. Писарев В.Б., Новочадов В.В. Основы общей и клинической патологии. М.: Мир и образование, 2011. 560 с.

12. Сесорова И.С., Лазоренко Т.В. Оценка состояния эндотелиального монослоя после реэндотелиализации участка криповреждения грудного протока // Морфология. 2009. Т.136, №6. С.57–61.

13. Черток В.М., Коцюба А.Е., Бабич Е.В. Ультразвуковая структура интимы артерий мягкой оболочки головного мозга человека при артериальной гипертензии // Морфология. 2009. Т.136, №5. С.50–54.

14. Шуба Н.М. Современные подходы к лечению сосудистых поражений при ревматических болезнях // Здор. Украины. 2008. №10. С.47–48.

15. Cetin I., Antonnazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR) // Z. Geburtshilfe Neonatol. 2009. Vol.213, №3. P.84–88.

16. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol.15, №4. P.680–715.

#### REFERENCES

1. Abdulaeva Zh.O., Omarov S.-M.A. *Patologiya pupoviny ploda* [Pathology of fetus umbilical cord]. Makhachkala: Dagestan Scientific Center RAS; 2009.
2. Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2013; 120(5):69–71.
3. Gorbunov E.F. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2006; 35:42–44.
4. Dorofienko N.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 50: 82–88.
5. Koroleva L.I., Kolobov A.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2007; 56(3):30–36.

6. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. *Bulleten' Sibirskoy meditsiny* 2010; 9(1):45–48.
7. Makarov O.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Gankovskaya O.A., Romanovskaya V.V. *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; 2: 22–28.
8. Mayanskiy A.N. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2009; 1(5):5–13.
9. Pavlova N.G. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2007; S1:55–58.
10. Pavlova T.V., Semykin A.N., Petrukhin V.A., Selivanova A.V. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2009; 5: 15–19.
11. Pisarev V.B., Novochadov V.V. *Osnovy obshchey i klinicheskoy patologii* [Bases of the general and clinical pathology]. Moscow: Mir i obrazovanie; 2011.
12. Sesorova I.S., Lazorenko T.V. *Morfologiya* 2009; 136(6):57–61.
13. Chertok V.M., Katsyuba A.E., Babich E.V. *Morfologiya* 2009; 136(5):50–54.
14. Shuba N.M. *Sdorov'e Ukrainy* 2008; 10:47–48.
15. Cetin I., Antonnazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR) *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2009; 213(3):84–88.
16. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15(4):680–715.

Поступила 24.03.2014

Контактная информация

Николай Николаевич Дорофиевко,  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов  
этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolay N. Dorofienko,  
MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery  
Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,  
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.  
E-mail: dorofienko-nn@mail.ru