

РОЛЬ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПОВРЕЖДЕНИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**Н.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Исследование посвящено изучению роли ω -6 полиненасыщенной арахидоновой кислоты в повреждении эндотелия артерии пуповины у 30 новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции (титр антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600) в III триместре. Анализ полученных результатов свидетельствует, что увеличение содержания арахидоновой кислоты у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции является патогенетическим фактором развития повреждений эндотелия сосудов пуповины, что подтверждается наличием продуктов гистохимической реакции на перекиси жирных кислот, образующиеся в процессе окисления данной кислоты. При этом характерными структурными изменениями эндотелия артерии пуповины являются: увеличение разнородности эндотелиоцитов, снижение их упорядоченности расположения в монослое, увеличение числа клеток, находящихся в состоянии апоптоза, высокий уровень слущивания клеточных элементов в просвет сосуда. Выявленные изменения в эндотелии артерии пуповины при цитомегаловирусной инфекции могут явиться причиной нарушений эластических свойств сосудов, стойких явлений и тромбоза сосудов, а, следовательно, нарушений кровотока между матерью и плодом, что в дальнейшем может служить фактором развития внутриутробной гипоксии. В таких условиях целесообразно добавление в пищу и назначение препаратов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот женщинам, беременность которых протекает на фоне обострения цитомегаловирусной инфекции. Ожидаемым результатом этого может быть не только снижение активности процессов перекисного окисления липидов, а, следовательно, повышение функциональной активности клеток, но и улучшение кровообращения в системе мать-плацента-плод, оптимизация реологических свойств крови, снижение риска перинатальных осложнений.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, эндотелий, пуповина, арахидоновая кислота.

SUMMARY**THE ROLE OF ARACHIDONIC ACID IN THE DAMAGE OF VESSELS ENDOTHELIUM IN THE UMBILICAL CORD AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****N.A.Ishutina, 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 study investigates the role of ω -6 polyunsaturated arachidonic acid in the umbilical artery endothelial injury in 30 newborns from mothers with acute exacerbation of cytomegalovirus infection (IgG antibody titer to cytomegalovirus 1:1600) in the 3rd trimester. Analysis of the results shows that the increase in the content of arachidonic acid in pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection is a pathogenic factor in the development of vascular endothelial damage, which is confirmed by presence of histochemical reaction products of fatty acid peroxide formed in the oxidation process of this acid. At the same time characteristic structural changes of the umbilical artery endothelium are: the increase of the heterogeneity of endothelial cells, the reduction of their order arranged in the monolayer, the increase of the number of cells in the state of apoptosis, high shedding of cellular elements in the vessel lumen. Revealed changes in the endothelium of the umbilical artery with cytomegalovirus infection can cause violations of the elastic properties of blood vessels, congestion and thrombosis, and therefore blood flow disturbance between mother and fetus, which further can become a factor in the development of fetal hypoxia. In such circumstances, it is advisable to add in food and prescribe ω -3 polyunsaturated fatty acids for women, whose pregnancy occurs against the background of exacerbation of cytomegalovirus infection. The expected outcome of this will not only the activity of lipid peroxidation decrease and, consequently, improve the functional activity of cells, but will also help to improve blood circulation in the mother-placenta-fetus, improve blood rheology, and reduce perinatal complications.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, endothelium, umbilical cord, arachidonic acid.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – заболевание, вызванное ДНК-содержащим вирусом из семейства герпесвирусов, относится к инфекциям, клиническое проявление которых становится возможным в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. У иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев протекает без клинических симптомов. Среди факторов так называемой физиологической иммуносупрессии, способствующих распространению и реактивации ЦМВИ, первое место принадлежит беременности. Именно это обстоятельство и предопределяет особый интерес к проблеме ЦМВИ во время бе-

ременности [5, 11].

У беременных с острой ЦМВИ и реактивацией латентной инфекции велика вероятность развития следующих осложнений беременности: невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды), многоводия, задержка внутриутробного развития и даже антенатальной гибели плода [4, 16].

Цитомегаловирус (ЦМВ) поражает разнообразные клетки, в том числе и гемопоэтические. С клеток крови ЦМВ с большим постоянством переходит на эндотелий, тропизм к которому у него весьма выражен. Поврежденные эндотелиальные клетки при активной ЦМВИ постоянно обнаруживаются не только в токе крови, но и сосудах пуповины [1, 10]. Повреждение эндотелия сосудов имеет собственное патогенетическое значение в формировании органных поражений, так как вызывает ишемию или кровоизлияние в различные ткани [10].

Цель исследования – установить роль арахидоновой кислоты в повреждении эндотелия сосудов пуповины при обострении 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.

Материалом для исследования явились 30 пуповин, взятых при родах от женщин, перенесших ЦМВИ в III триместре (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) – основная группа. В группу контроля вошли 30 пуповин от практически здоровых рожениц. Симптоматически ЦМВИ 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% глютаральдегиде на 0,1М кокадилатном буфере или 0,2М фосфатном буфере при pH 7,4 в течение 1 часа. Далее материал отмывали в соответствующем буфере с 5% сахарозой. Постфиксацию проводили в 1% забуферен-

ном растворе четырехоксида осмия в течение 80 минут, обезвоженные образцы заключали в эпон-812. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толудиновым 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).

Переокси жирных кислот выявляли по методу Винклера-Шульце с использованием в качестве субстрата *p*-амино-*N,N*-диметилфенилендиамин на парафиновый срезах после фиксации 4% раствором параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем перейти к анализу собственных данных, необходимо рассмотреть роль арахидоновой кислоты. Данная кислота имеет важное значение для организма, без нее не формируется нормальный клеточный ответ на воспаление и проникновение аллергена [14]. Арахидоновая кислота является ключевым представителем ненасыщенных жирных кислот и основным субстратом синтеза эйкозаноидов. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, поскольку в условиях здоровья наиболее значимым является поддержание тонуса мускулатуры, сохранения целостности сосудов, предотвращения кровоточивости при травмах [17]. Чрезмерное же накопление арахидоновой кислоты в организме обеспечивает воспалительный процесс [19].

Особое внимание в настоящее время исследователи уделяют метаболизму арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелии. Под действием циклооксигеназы образуются циклические эндоперекиси, повреждающие эндотелий кровеносных сосудов [18].

Нами была проведена гистохимическая реакция на выявление перекисей жирных кислот, образующихся при ферментативном окислении арахидоновой кислоты в эндотелии артерии пуповины новорожденного. В условиях обострения ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) у матери в III триместре, в эндотелии артерии пуповины новорожденного выявлялась высокоактивная реакция на переокси жирных кислот (рис. 1 а) по сравнению с контролем (рис. 1 б).

Под действием циклооксигеназы в тромбоцитах образуются циклические эндоперекиси, простагландины, которые под действием тромбоксансинтетазы превращаются в тромбоксан A_2 [18], вызывающий агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, сужение сосудов, боль, отек. Находящаяся в эндотелии сосудов простаглицинсинтетаза нарушается, и, преимущественно, образуется тромбоксан A_2 , вызывающий изменения, необходимые для восстановления эндотелия: агрегацию тромбоцитов, тромбоз, спазм сосудов. Как отмечает А.Хорст [18], при метаболизме эндоперекисей образуются свободные радикалы, которые являются дополнительными факторами воспаления.

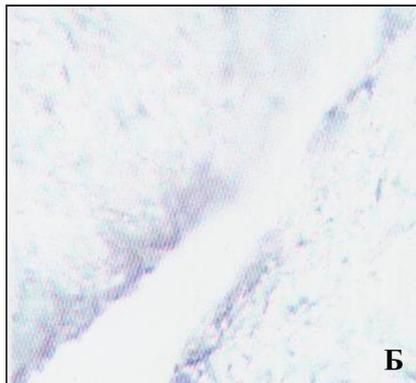
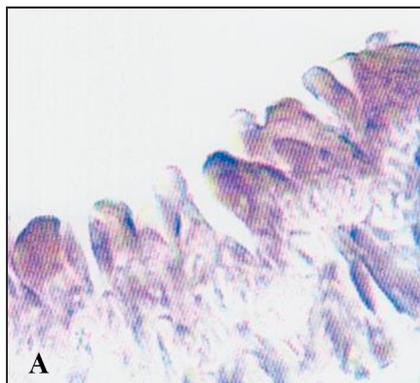


Рис. 1. Эндотелий артерии пуповины новорожденного. Реакция на перекиси жирных кислот по Винклеру-Шульце. Увеличение: 15×90. А – новорожденный от матери, перенесшей обострение ЦМВИ в III триместре гестации. Б – новорожденный от матери, не болевшей в период гестации.

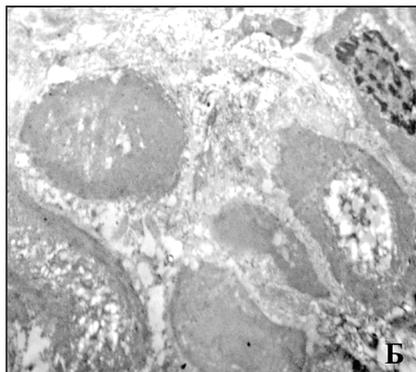
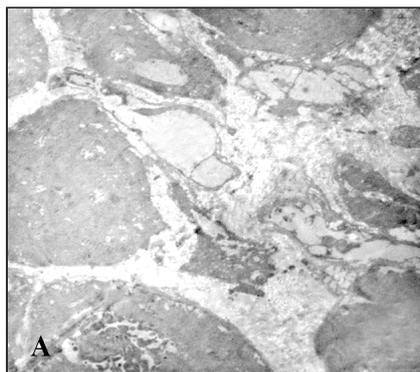


Рис. 2. Эндотелий артерии пуповины новорожденного от рожениц, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ. Нарушение межэндотелиоцитарных связей: А – образование межклеточных полостей, Б – отсутствие контакта между эндотелиоцитами и утолщенной базальной мембраной. Электронная микроскопия. Увеличение: 7000.

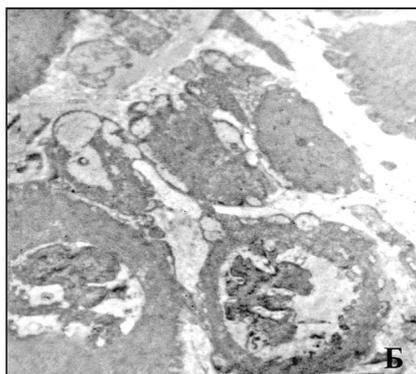
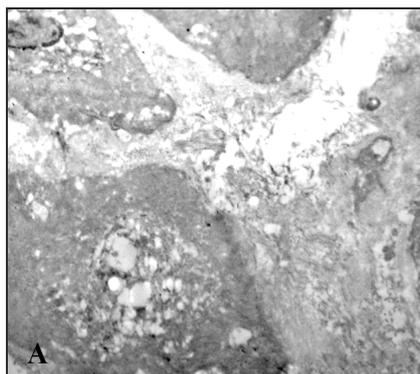


Рис. 3. Интима артерии пуповины новорожденного от рожениц, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ. В ядрах эндотелиоцитов деструктивные изменения: А – преждевременное вступление ядер в апоптоз, Б – формирование фигуры, характерной для апоптоза. Электронная микроскопия. Увеличение: 7000.

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что в условиях вирусной инфекции происходит активация процессов перекисного окисления липидов, содержание арахидоновой кислоты увеличивается как в периферической крови беременной, так и в крови пуповины новорожденного [2, 9]. Следовательно, можно полагать, что увеличение содержания арахидоновой кислоты в условиях обострения ЦМВИ в период гестации может явиться причиной повреждения эндотелия сосудов пуповины.

Действительно, при проведении морфологического анализа эндотелия сосудов пуповины при ЦМВИ, были выявлены нарушения структурно-функциональной организации эндотелия и подэндотелиального слоя (рис. 2). Наблюдалось снижение упорядоченности расположения клеток и увеличение их разнородности в пласте. Большинство клеток (эндотелиоциты) имели полигональную форму, также встречалось большое количество округлых, овальных вытянутых клеток, и клеток с пентагональной симметрией.

В эндотелиальном пласте нередко встречались клетки ядра, вступившие в состояние апоптоза (рис. 3). На поверхности клеток исчезали микроворсинки, а на

их месте образовывались множественные кавеолы. В связи с нарушением упорядоченности расположения и разновидности эндотелиоцитов, часто отмечались нарушения структуры межэндотелиальных контактов [1], что способствовало отеку подэндотелиального слоя.

Наличие нарушений клеточных контактов явилось причиной увеличения их проницаемости для воды и крупных молекул, и, как следствие, гидратации, что может быть связано с потерей калия в результате сдвига натриево-калиевого равновесия [7, 20].

Арахидоновая кислота находится в фосфолипидах клеточных мембран и составляет около 1% свободных жирных кислот плазмы, циркулируя в виде комплекса с альбумином. При активации клетки стимулом, изменяющим типы и геометрическую ориентацию фосфолипидов и активирующим фосфолипазу A_2 , что наблюдается в условиях вирусной инфекции [3], происходит освобождение арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом по циклооксигеназному или липоксигеназному пути [12, 14].

В нормально функционирующих клетках гидролиз мембранных липидов с высвобождением арахидоновой кислоты происходит на довольно низком уровне,

что обеспечивает небольшой уровень синтеза эйкозаноидов, которые локально регулируют функцию эндотелия [21]. Многие эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены) выполняют функцию медиаторов воспаления и действуют на всех этапах воспаления. В результате увеличивается проницаемость капилляров, транссудат и лейкоциты проходят через сосудистую стенку [13].

Эйкозаноиды служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладкомышечных сосудов матки, влияют на иммунную систему, передвижение и агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов (свертывание крови), являются эффективными лигандами болевых рецепторов [6].

Исходя из роли эйкозаноидов в развитии воспаления становится понятно, что наиболее эффективными будут средства, которые вмешиваются в обмен арахидоновой кислоты, блокируя ее высвобождение или препятствуя ее превращению в эйкозаноиды. Препятствовать высвобождению арахидоновой кислоты можно блокировав фосфолипазу A_2 или циклооксигеназу.

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний с умеренной выраженностью воспалительного процесса при беременности, с успехом используются препараты полиненасыщенных жирных кислот, ω -ряда [15], в частности препараты эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот [23]. Эйкозапентаеновая кислота обладает структурным сходством с арахидоновой кислотой, конкурирует с ней за ферменты липоксигеназы и циклооксигеназы и превращает в эйкозаноиды, обладающие слабой биологической активностью. Докозагексаеновая кислота, взаимодействуя с указанными ферментами, полностью блокирует их за счет образования прочных связей с активными центрами ферментов [22].

Таким образом, повышение содержания арахидоновой кислоты при обострении ЦМВИ в период гестации приводит к повреждению эндотелия сосудов пуповины, что выражается увеличением разнородности эндотелиоцитов, снижением их упорядоченности расположения в монослое, увеличением числа клеток, находящихся в апоптотном состоянии, повышается уровень слущивания клеточных элементов в просвет сосуда. Выявленные изменения могут явиться причиной нарушений эластических свойств сосудов, застойных явлений и тромбоза сосудов, а, следовательно, нарушений кровотока между матерью и плодом, что в дальнейшем может служить фактором развития внутриутробной гипоксии.

В таких условиях целесообразно добавление в пищу и назначение препаратов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот женщинам, беременность которых протекает на фоне обострения ЦМВИ. Ожидаемым результатом этого может быть не только снижение активности процессов перекисного окисления липидов, а, следовательно, повышение функциональной активности клеток, но и улучшение кровообращения в системе мать–плацента–плод, оптимизация реологических свойств крови, снижение риска перинатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофиев Н.Н. Ультраструктурные изменения эндотелиального слоя сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.50. С.82–88.
2. Ишутина Н.А. Взаимосвязь изменения ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // Фундаментальные исследования. 2010. №10. С.55–61.
3. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы A_2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Успехи соврем. естествозн. 2013. №2. С.12–14.
4. Каграманова С.М., Шамсадинская Н.М. Ранняя диагностика нарушений внутриутробного состояния плода у пациенток с цитомегаловирусной инфекцией // Успехи соврем. естествозн. 2011. №3. С.13–17.
5. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
6. Кольман Я., Рем К-Г. Наглядная биохимия: пер. с нем. М.: Мир, 2000. 469 с.
7. Лапша В.И., Гурин В.Н. Ультраструктурные изменения в правом предсердии у крыс при системном воспалении, вызываемом липополисахаридом *E. coli* // Морфология. 2007. Т.132, №5. С.63–68.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. М.: Мир, 1969. 646 с.
9. Транспорт липидов в фетоплацентарном барьере с помощью липидпереносящих белков H-FABP у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции в III триместре / М.Т.Луценко [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.62–71.
10. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2010. Т.55, №6. С.69–76.
11. Мельникова С.Е., Троиц Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Дет. мед. Северо-Запада. 2012. Т.3, №3. С.63–67.
12. Влияние липидов ЛПНП на активность секреторной фосфолипазы A_2 группы IIA / Е.В.Самойлова [и др.] // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2010. Т.150, №7. С.45–47.
13. Биохимия: учебник для ВУЗов / под ред. Е.С.Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С.417–426.
14. Сергеева М.Г., Варфоломеева А.Т. Каскад арахидоновой кислоты. М.: Народное образование, 2006. 256 с.
15. Сидельникова В.М. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // Рус. мед. журн. 2008. Т.16, №6. С.1–6.
16. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 160 с.
17. Титов В.Н. Диагностическое значение определения содержания фосфолипазы A_2 в липопротеинах

плазмы крови и функциональные связи с С-реактивным белком // Клини. лаб. диагностика. 2010. №8. С.3–16.

18. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней / пер. с польск. М.: Медицина, 1982. 456 с.

19. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol.73, №4. P.807–814.

20. James T.N. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart // *Annu. Rev. Physiol.* 1998. Vol.60. P.309–325.

21. Zibon V.A., Miller C.C., Cho Y.H. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, Suppl.1. P.361–366.

22. Zurier B. Essential fatty acids and inflammation // *Ann. Rheum. Dis.* 1991. Vol.50, №11. P.745–746.

23. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction / P.Yli-Jama [et al.] // *Atherosclerosis.* 2002. Vol.164, №2. P.275–281.

REFERENCES

1. Dorofienko N.N. *Bulleten' fiziologi i patologii dyhaniya* 2013; 50:82–88.

2. Ishutina N.A. *Fundamental'nye issledovaniya* 2010; 10:55–61.

3. Ishutina N.A. *Uspekhi sovremennogo estestvosnaniya* 2013; 2:12–14.

4. Kagramanova S.M., Shamsadinskaya N.M. *Uspekhi sovremennogo estestvosnaniya* 2011; 3:13–17.

5. Klimov V.A. *Infektsionnye bolezni i beremennost'* [Infectious diseases and pregnancy]. Moscow: MEDpress-Inform; 2009.

6. Koolman J., Röhm K-H. *Naglyadnaya biokhimiya* [Demonstrative biochemistry]. Moscow: Mir; 2000.

7. Lapsha V.I., Gurin V.I. *Morphologiya* 2007; 132(5):63–68.

8. Lilli P. *Patogistologicheskaya tekhnika i prakticheskaya gistokhimiya* [Pathohistological technique and practical histochemistry]. Moscow: Mir; 1969.

9. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A.,

Ishutina N.A., Babenko O.P. *Bulleten' fiziologi i patologii dyhaniya* 2013; 47:62–71.

10. Lyndin A.A. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2010; 55(6):69–76.

11. Melnikova S.E., Troik E.B. *Detskaya meditsina Severo-Zapada* 2012; 3(3):63–67.

12. Samoylova E.V., Pirkova A.A., Prokazova N.V., Korotaeva A.A. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2010; 150(7):45–47.

13. Severin E.S, editor. *Biokhimiya: uchebnik dlya VUZov* [Biochemistry: textbook for Universities]. Moscow: GEOTAR-MED; 2004.

14. Sergeeva M.G., Varfolomeeva A.T. *Kaskad arakhidonovoy kisloty* [Arachidonic acid cascade]. Moscow: Narodnoe obrazovanie; 2006.

15. Sidel'nikova V.M. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16(6):1–6.

16. Sidorova I.S., Makarov I.O., Matvienko N.A. *Vnutriutrobnaya infektsiya: vedenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda* [Intrauterine infection: management of pregnancy, childbirth and the postpartum period]. Moscow: MEDpress-inform; 2008.

17. Titov V.N., *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2010; 8: 3-16.

18. Horst A. *Molekulyarnye osnovy patogeneza bolesney* [Molecular basis of disease]. Moscow: Meditsina; 1982.

19. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(4): 807–814.

20. James T.N. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. *Annu. Rev. Physiol.* 1998; 60: 309–325.

21. Zibon V.A., Miller C.C., Cho Y.H. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(Suppl.1):361S–366S.

22. Zurier B. Essential fatty acids and inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 1991; 50(11):745–746.

23. Yli-Jama P., Seljeflot I., Meyer H.E., Hjerkin E.M., Arnesen H., Pedersen J.I. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. *Atherosclerosis.* 2002; 164(2): 275–281.

Поступила 25.03.2014

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

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 of Siberian Branch RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru