

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР НА МИОФИБРИЛЛЫ
КАРДИОМИОЦИТОВ

М.Т.Луценко, М.М.Луценко, М.И.Шматок

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

В работе приводятся экспериментальные данные о влиянии низких температур на структуру миофибрилл кардиомиоцитов кроликов. Животные подвергались охлаждению в течение 5, 15 и 30 дней при температуре -30°C ежедневно по 3 часа. Проведено электронно-микроскопическое и биофизическое исследование морфоструктуры и функциональной активности миокарда. Установлены нарушения морфофункционального состояния миофибрилярного аппарата кардиомиоцитов, с использованием программы «Bio Vision» в зависимости от плотности участков миофибрилл определена площадь их повреждения, произведен расчет процентного отношения к изучаемой массе миофибрилл. После 5 дневного охлаждения площадь поврежденных участков миофибрилл кардиомиоцитов составила 1842,19 Sqr micr или 1,73% от общей площади миофибрилл. Дальнейшее охлаждение приводило к более глубокому повреждению миокарда. На 15 день охлаждения участки повреждения занимали 1961,631 Sqr micr или 11,59% от всей площади миофибрилл, а к 30 дню зона повреждения расширилась до 2042,56 Sqr micr или 15% от общей площади миофибрилл. Полученные результаты указывают на то, что длительное охлаждение организма является сильным повреждающим фактором, действующим на сердечно-сосудистую систему. Особенно это отражается на метаболических процессах в кардиомиоцитах и приводит к повреждению миофибрилярного аппарата клеток. Организм, пребывающий длительное время при действии низких температур, может оказаться в крайне неблагоприятных условиях для нормальной работы сердца, что может проявляться снижением функциональной работоспособности миокарда.

Ключевые слова: миокард, холод.

SUMMARY

DAMAGING INFLUENCE OF LOW
TEMPERATURES ON CARDIOMYOCYTES
MYOFIBRILS

M.T.Lutsenko, M.M.Lutsenko, M.I.Shmatok

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

The work shows the experimental data about the influence of low temperatures on the structure of myofibrils of rabbits cardiomyocytes. The animals were cooled

during 5, 15 and 30 days at the temperature of -30°C daily for three hours. Electronic-microscopic and biophysical study of the structure and the functional activity of myocardium was done. The damages of morphofunctional state of cardiomyocytes myofibrillar apparatus were found out; the square of their damage was defined with the use of «Bio Vision» software depending on the density of myofibrils spots; the calculation of the percentage to the studied mass of myofibrils was done. After 5-day cooling, the square of the damaged spots of cardiomyocytes myofibrils was 1842.19 Sqr micr or 1.73% from the general square of myofibrils. The further cooling led to a more severe myocardial damage. At the 15th day of cooling the damaged spots were 1961.631 Sqr micr or 11.59% from the general square of myofibrils and by the 30th day the zone of the damage enlarged till 2042.56 Sqr micr or 15% from the general square of myofibrils. The obtained results suggest that a long cooling of the body is a severe damaging factor which affects cardio-vascular system. It influences metabolic processes in cardiomyocytes particularly negatively and causes the damage of myofibrillar apparatus of cells. The body being under cooling for a long time may get into unfavorable conditions for the normal heart work, which is revealed through the decrease of the functional myocardial working efficiency.

Key words: myocardium, cold.

Состояние сердечно-сосудистой системы во многом зависит от климатических условий проживания человека. Особое влияние на состояние миокарда в экстремальных условиях оказывает температурный фактор. Выявлено, что изменение кардиоритма зависит от срока проживания на Севере [2, 5]. Показатели низкочастотного спектра имеют тенденцию к снижению с увеличением срока пребывания на Севере. У мужчин со средним и длительным сроком проживания на Севере определяется снижение мощности кардиоритма в диапазоне очень низких частот. С увеличением времени пребывания на Севере (5 лет) наблюдается увеличение показателей низкочастотного спектра. Это сохраняется и в последующие годы и свидетельствует о повышении метаболических и энерготропных реакций.

В зависимости от срока проживания на Севере, нарастает число случаев проявления у этих жителей ишемической болезни сердца [1, 6]. Необходимо располагать дозированным длительным воздействием низких температур на организм с целью изучения характера изменений, возникающих при этом в миокарде [4].

Имеются исследования, в которых раскрывается

воздействие холода на характер кровотока в сосудах кожи и скелетных мышц [3]. Однако в литературе отсутствуют экспериментальные исследования длительного дозированного общего охлаждения организма с последующим электронно-микроскопическим и биологическим исследованием кардиомиоцитов. Используя программу «Bio Vision», нам удалось установить зависимость между длительностью охлаждения организма и характером морфофункциональных нарушений миофибриллярного аппарата кардиомиоцитов у экспериментальных животных.

Цель исследования – изучение влияния длительного пребывания организма в условиях низкой температуры окружающей среды на метаболизм миокарда и морфофункциональное состояние миофибриллярного аппарата кардиомиоцитов.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 40 кроликах породы «шиншилла», которые были разделены на следующие группы: интактные животные (n=10); кролики, подвергшиеся охлаждению в течение 5 дней при температуре -30°C по 3 часа ежедневно (n=10); животные, подвергшиеся охлаждению в течение 15 дней при температуре -30°C по 3 часа ежедневно (n=10); кролики, подвергшиеся охлаждению в течение 30 дней при температуре -30°C по 3 часа ежедневно (n=10). Охлаждение проводилось со строгой дозировкой температуры -30°C в климатоканере ILKA 3101 (Германия). По истечении срока эксперимента животных забивали путем воздушной эмболии.

Миокард фиксировали в 25% глутаральдегиде на 0,1М какодильном буфере с pH 7,4 в течение часа. Затем его отмывали в 0,1М какодильном буфере с pH 7,4 с добавлением сахарозы. Постфиксацию проводили 2% четырехокисью осмия в течение 20-30 минут. После дегидратации в серии восходящих спиртов и ацетона кусочки заливались в аралдит и эпон-812. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовили на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция) и изучали под электронным микроскопом при одном и том же увеличении $\times 40000$. Фотографии переносились с помощью сканера в компьютер и обрабатывались для стандартизации увеличения и разрешения: ширина рисунка 10 см; разрешение 300 пикселей; tif. Полученные стандартизованные изображения миокарда изучались с использованием программы «BioVision» (Австрия) при ранже в 35 пикселей, что позволило в одинаковых условиях получить уплотненные участки миофибрилл кардиомиоцитов как по занимаемой площади, так и в процентном отношении ко всей площади миофибрилл при различных условиях (5, 15 и 30 дней) охлаждения организма при температуре -30°C по 3 часа ежедневно.

Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и норадреналина в сыворотке крови животных определяли радиоиммунным методом. Исследование активности в кардиомиоцитах сукцинатдегидрогеназы проводилось по Шелтону и Шнейдеру [6], карбоангидразы – по Кроссу [5].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью «Автоматизированной системы диспансе-

ризации» (правообладатель ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2005 г., версия 2.5). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Значения считали значимыми при $p < 0,05$.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено комитетом по био-медицинской этике ДНЦ ФПД СО РАМН.

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях длительного охлаждения организма кроликов при температуре -30°C отмечается нарушение структуры и метаболизма миокарда. Уже через 5 дней охлаждения кардиомиоциты становятся набухшими, в их саркоплазме под сарколеммой появляются вакуоли. Количество этих пузырьков увеличивается к 15 дню эксперимента. Они заполнены однородным прозрачным содержимым, плотность которого по шкале компьютерной цитофотометрии находится в пределах 89-92 усл. ед. (рис. 1).

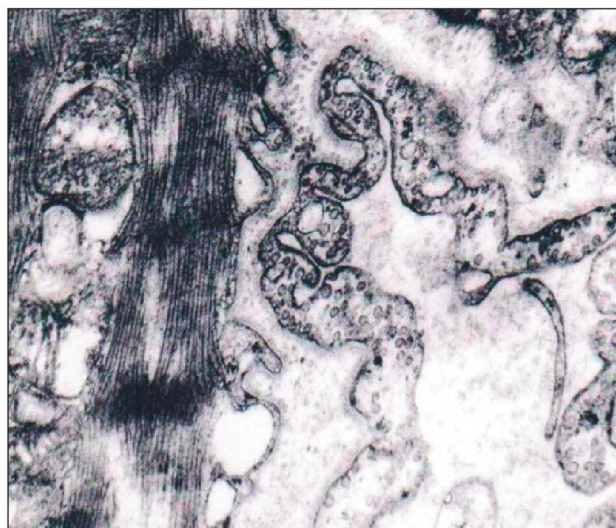


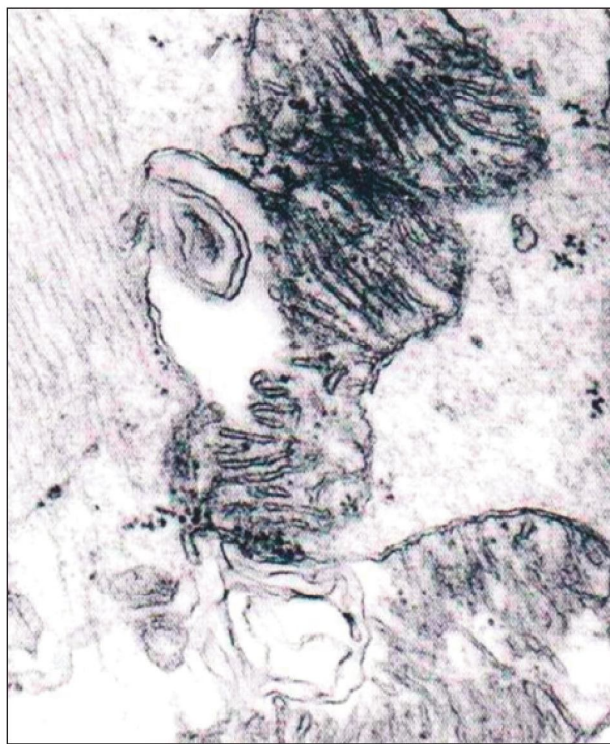
Рис. 1. Миокард кролика, подвергавшегося общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа в течение 15 дней. В пучках миокарда местами заметны разрыхления. Расширены межфибриллярные пространства, в которых кровеносные капилляры расширены. В эндотелии капилляров имеются многочисленные везикулы. Электронная микроскопия. Увеличение: 15000.

Морфоструктура митохондрий кардиомиоцитов в условиях действия низких температур на организм также изменяется. Многие митохондрии после охлаждения в течение 15 дней и, особенно, 30 дней набухают, теряют кристы, а некоторые из них подвергаются деструкции. Между кристами появляются участки жидкости, которые их раздвигают. Некоторые митохондрии

подвергаются полному дегенеративному перерождению. Подсчет показывает, что в каждом кардиомиоците на 30 день охлаждения полностью разрушается до $10,0-15,0 \pm 0,8\%$ митохондрий, а в состоянии патологических морфологических изменений находится до $30,0 \pm 1,2\%$ митохондрий (рис. 2).



а



б

Рис. 2. Митохондрии кардиомиоцитов интактного кролика (а) и животного, организм которого подвергался общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа в течение 15 дней: часть митохондрий разрушается (б). Электронная микроскопия. Увеличение: 40000.

Сарколемма кардиомиоцитов, обращенная к прилегающим капиллярам, значительно изменена. Она становится волнистообразной вдоль всей клетки. В участках вздутия саркоплазмы расположены митохондрии, как правило, резко измененные или полностью разрушенные (рис. 3).

В саркоплазме под сарколеммой сосредоточено много мелких вакуолей и зернистости, образующейся в результате распада митохондрий. Плотность митохондрий в миокарде интактных кроликов составляет $240,0 \pm 2,9$ усл. ед. Если они начинают проявлять признаки деструкции, плотность их равна $200 \pm 3,5$ усл. ед. ($p < 0,01$). При полном нарушении структуры – $150 \pm 1,9$ усл. ед. ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает анализ интенсивности окислительно-восстановительных процессов, протекающих в кардиомиоцитах, регистрируемых на электронно-микроскопическом уровне. Ультрагистохимические реакции на активность сукцинатдегидрогеназы в кардиомиоцитах показывают, что наиболее интенсивной реакцией у интактных животных отличаются полосы-Z, а также многочисленные митохондрии, сохраняющие привычный план строения и в большом количестве располагающиеся вдоль пучков миофибрилл (рис. 4). После длительного охлаждения

организма при температуре -30°C по 3 часа ежедневно в кардиомиоцитах подавляется реакция на сукцинатдегидрогеназу по ходу полос-Z (рис. 5).

Увеличивается количество митохондрий (до 30%), показывающих слабую реакцию на течение окислительно-восстановительных процессов. Не меньшая роль отводится в оценке функционального состояния кардиомиоцитов активности фермента карбоангидразы, участвующий в транспорте CO_2 . Углекислый газ, образующийся в процессе тканевого дыхания под действием карбоангидразы, переходит в H_2CO_3 . Ионы H^+ связываются с гемоглобином, миоглобином, а ионы HCO_3^- в виде бикарбоната переносятся с кровью в легкие. Нами изучена активность карбоангидразы в процессе работы кардиомиоцитов при различных сроках охлаждения. Исследования показали, что в кардиомиоцитах интактных кроликов активность карбоангидразы, выявленной ультрагистохимическим методом очень высока вдоль полос-Z, а также в эндотелии капилляров. По мере охлаждения организма активность карбоангидразы в кардиомиоцитах снижается. Интенсивность реакции при ультрагистохимических исследованиях в кардиомиоцитах вдоль полос-Z становится очень слабой (рис. 6 а, б).



Рис. 3. Миокард кролика, подвергавшегося общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа в течение 30 дней. Мембрана кардиомиоцитов резко изменена, под ней видны многочисленные вакуоли. Пространство между кардиомиоцитами расширено. Электронная микроскопия. Увеличение: 15000.

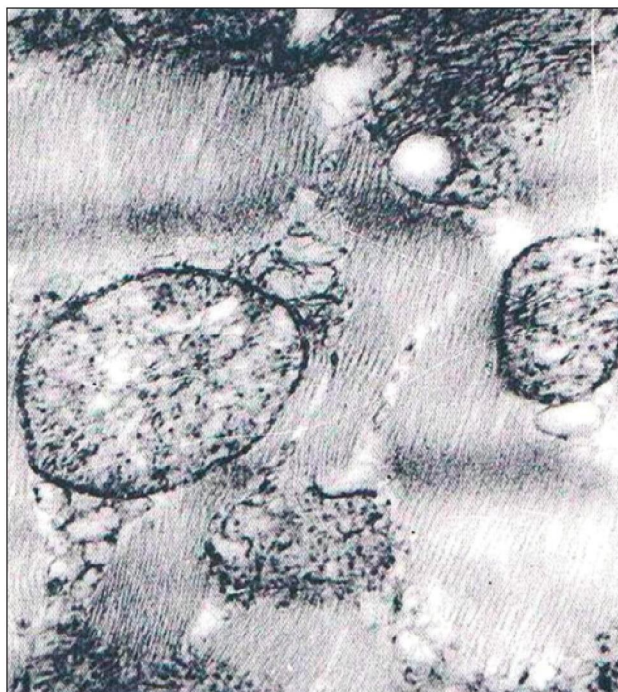


Рис. 4. Миокард интактного кролика. В кардиомиоцитах выявляется высокая реакция на сукцинатдегидрогеназу как в зоне полосок-Z миофибрилл, так и в многочисленных митохондриях, находящихся между пучками миофибрилл. Электронная микроскопия. Реакция на сукцинатдегидрогеназу по Огава-Барнетту. Увеличение: 20000.

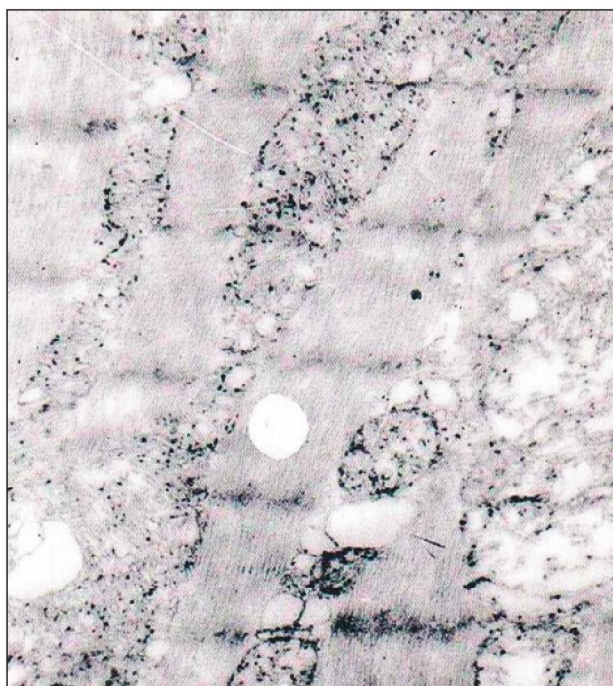


Рис. 5. Миокард кролика, подвергавшегося охлаждению при температуре -30°C в течение 15 дней ежедневно по 3 часа. Активность сукцинатдегидрогеназы в митохондриях и миофибриллах кардиомиоцитов резко снижается по сравнению с контролем. Электронная микроскопия. Увеличение: 20000.

Это подтверждается исследованиями методом компьютерного биофизического анализа по программе «Bio Vision». Проведенные исследования показали, что общее охлаждение организма при температуре -30°C по 3 часа ежедневно в течение 5, 15 и 30 дней отрицательно влияет на морфофункциональное состояние миофибрилярного аппарата кардиомиоцитов.

После 5-дневного охлаждения появляются признаки повреждения участков миофибрилл кардиомиоцитов, занимающих площадь 1842,19 Sqr micr, что составляет 1,73% от общей площади миофибрилл (рис. 7). Дальнейшее охлаждение (15 дней) приводит к более глубокому повреждению, которое занимает 1961,63 Sqr micr или 11,59% общей площади миофибрилл (рис. 8) И, наконец, после 30-дневного охлаждения организма повреждается до 2042,56 Sqr micr миофибрилл, занимающих 15% площади от всех миофибрилл (рис. 9).

Таким образом, организм, длительное время подвергающийся общему охлаждению при температуре -30°C , испытывает значительные изменения в миокарде, проявляющиеся в снижении до 15% активно работающих миофибрилл кардиомиоцитов.

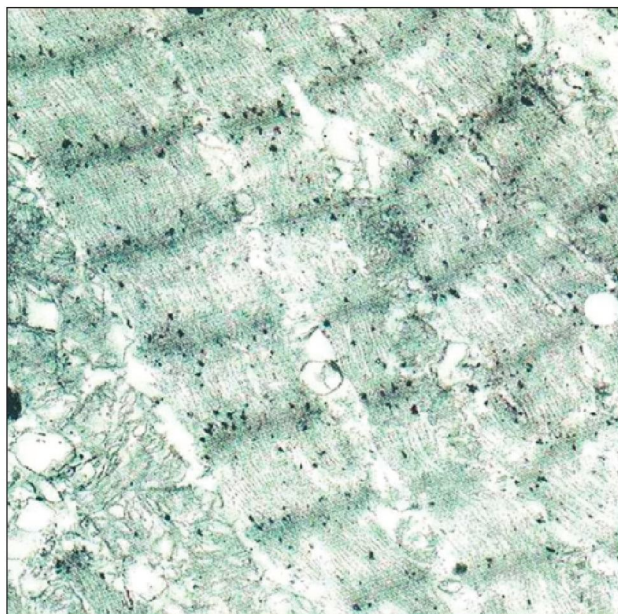
Следует отметить, что выявить нарушения морфоструктуры и метаболизма миокарда при действии низких температур окружающей среды на организм в клинических условиях не представляется возможным. Более того, имеющиеся в литературе данные, освещающие ультраструктуру кардиомиоцитов, эндотелий капилляров миокарда и ультрагистохимические процессы, практически не касаются изменений, возникающих при действии на организм низких температур. Поэтому для изучения таких воздействий на миокард

приходится прибегать к моделированию ситуации.

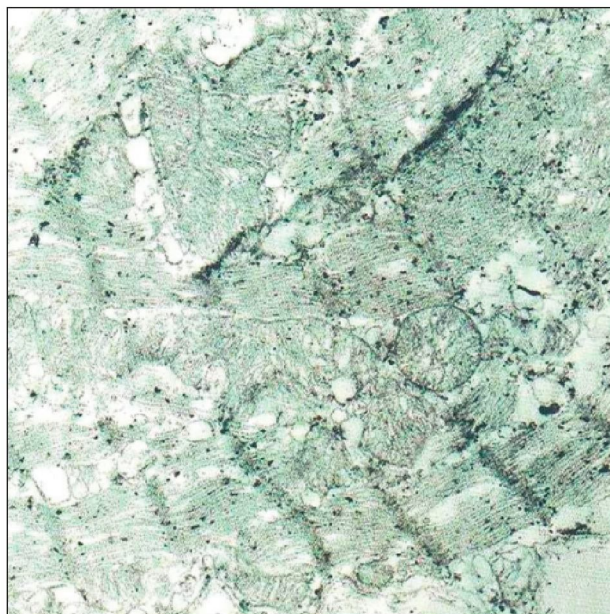
Рассмотрим основные механизмы регуляции ответной реакции организма на действие низких температур окружающей среды. Так, уже на 5 день количество АКТГ в крови животных увеличилось вдвое – 520 ± 21 пг/мл (контроль – $240 \pm 2,9$ пг/мл, $p < 0,001$). А в последующие дни охлаждения количество АКТГ в периферической крови увеличилось до 1050 ± 25 пг/мл ($p < 0,001$). Это вполне логично объясняет инициацию в организме подопытных животных работы надпочечников, которые, вплоть до истощения, под действием холодовой нагрузки на 30 день охлаждения вырабаты-

вают большое количество как кортизола – $206,8 \pm 22,0$ нг/мл (контроль – $145,0 \pm 1,8$ нг/мл; $p < 0,001$), так и норадреналина – $7,5 \pm 0,8$ мкг% (контроль – $3,2 \pm 0,24$ мкг%, $p < 0,001$).

Так закладывается пусковой механизм метаболических изменений в результате длительного охлаждения животного при довольно низких температурах (рис. 10). Однонаправлено выбрать схему действия кортикостероидов и катехоламинов в организме очень трудно. Мишенями их действия могут быть многие системы и органы.



а



б

Рис. 6. Миокард кролика, подвергавшегося охлаждению при температуре -30°C в течение 15 дней ежедневно по 3 часа. Активность карбоангидразы в кардиомиоцитах снижена (б) по сравнению с контролем (а). Электронная микроскопия. Реакция по Кроссу. Увеличение: 15000.

Проводя эксперимент по длительному охлаждению организма животного при температуре -30°C мы обнаружили, что эндотелий капилляров и артериол, находящихся в соединительной ткани миокарда, изменяет свои привычные функциональные свойства: снижается реакция эндотелиоцитов на сукцинатдегидрогеназу. Клетки эндотелия набухают и при длительном охлаждении организма отмечается выраженная «текучесть» клеточных мембран эндотелиальных клеток. Очень важным показателем нарушения обменных процессов при общем охлаждении организма является усиление процессов перекисного окисления липидов. Повышенное содержание катехоламинов является фактором, индуцирующим перекисное окисление липидов при общем охлаждении организма. При изучении ультраструктуры миокарда кролика выявлены деструктивные изменения в митохондриях кардиомиоцитов, наиболее выраженные при длительном воздействии на организм животных в течение 15-30 дней низких температур. Проводя ультрамикроскопические исследования миокарда на выявление сукцинатдегидрогеназной активности кардиомиоцитов мы обнаружили, что после 15-дневного охлаждения организма активность энзима

в кардиомиоцитах значительно снижалась, и лишь в отдельных митохондриях определялась умеренная реакция.

Биохимические показатели энергообмена не являются в настоящее время четким дифференциально-диагностическим критерием митохондриальных болезней из-за отсутствия значительной разницы в биохимических показателях патологических групп. В качестве ориентировочных критериев можно использовать определение концентрации лактата и пирувата в периферической крови, их соотношения, исследование органических кислот мочи, определение содержания жирных кислот и продуктов перекисного окисления в крови, а также некоторые другие показатели. Существенную помощь может оказать биохимическое определение активности митохондриальных ферментов в различных тканях.

Достаточно, однородная мышечная ткань миокарда является идеальной моделью для морфологической диагностики митохондриальной болезни сердца. Она способна подавать сигналы так называемого митохондриального дистресса посредством выраженной пролиферации митохондрий и образования разрывов

в пучках. В таких кардиомиоцитах имеются аномальные скопления митохондрий.

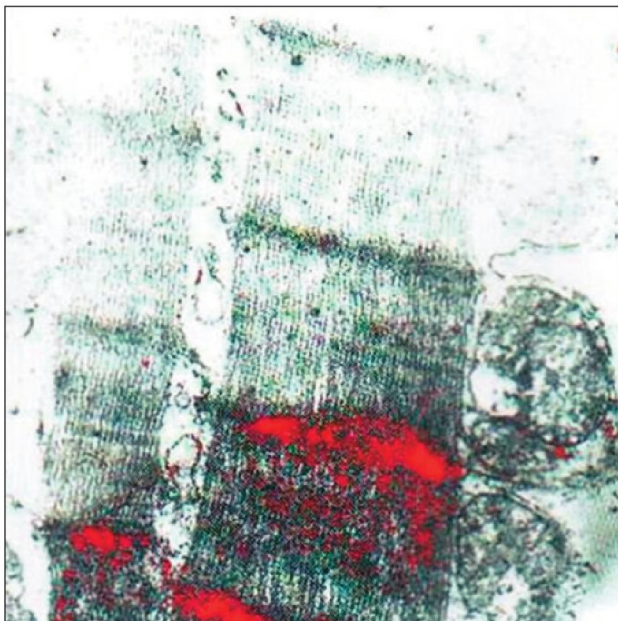


Рис. 7. Изображена реакция плотности участков миофибрилл кардиомиоцитов миокарда кролика, подвергавшегося в течение 5 дней общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа. Реакция проводилась по программе «Bio Vision» при ранже 35 пикселей. Площадь повреждения 1842,19 Sqg micr, что составляет 1,73% от общей площади миофибрилл.

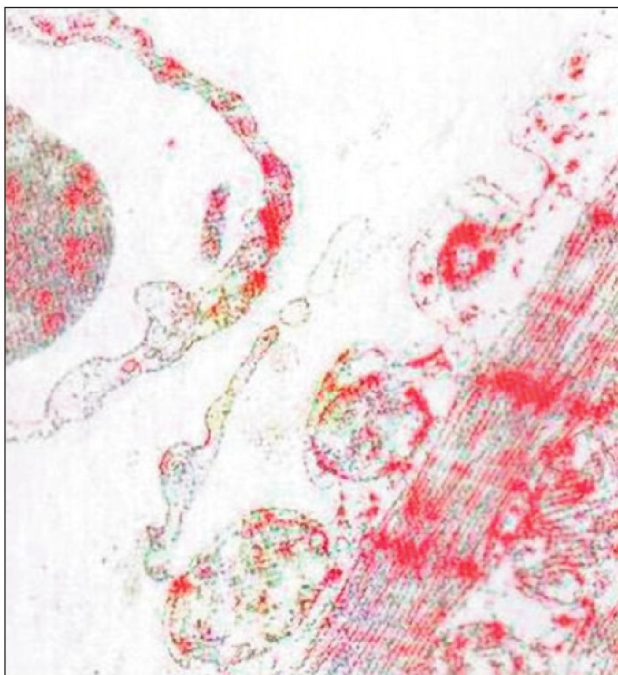


Рис. 8. Изображена реакция плотности участков миофибрилл кардиомиоцитов миокарда кролика, подвергавшегося в течение 15 дней общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа. Реакция проводилась по программе «Bio Vision» при ранже 35 пикселей. Площадь повреждения 1961,63 Sqg micr, что составляет 11,59% от общей площади миофибрилл.

Одним из важных маркеров, отражающих газотранспортную функцию тканей, можно считать карбо-

ангидразу. Ее ультрамикроскопическое выявление в кардиомиоцитах показало, что у интактных кроликов данный фермент хорошо маркирует зоны полос-Z, что и соответствует нормально протекающему сократительному процессу в кардиомиоцитах. Однако, по мере удлинения сроков общего охлаждения организма животных активность этого фермента сильно снижалась, свидетельствуя о глубоких метаболических нарушениях в сократительной работе миокарда.

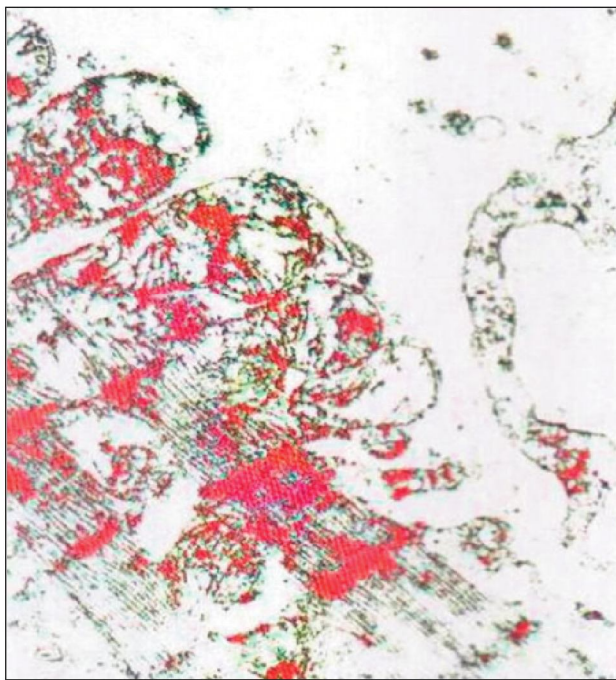


Рис. 9. Изображена реакция плотности участков миофибрилл кардиомиоцитов миокарда кролика, подвергавшегося в течение 30 дней общему охлаждению при температуре -30°C ежедневно по 3 часа. Реакция проводилась по программе «Bio Vision» при ранже 35 пикселей. Площадь повреждения 2042,56 Sqg micr, что составляет 15,0% от общей площади миофибрилл.

Хорошо известно, что ионы кальция играют важную роль в регуляции мышечного сокращения. В ответ на импульс нервного возбуждения ионы кальция выбрасываются из саркоплазматического ретикулума, диффундируют через саркоплазму и связываются с тропониновым комплексом. Это приводит к запуску последовательных конформационных изменений в тропонине и тропомиозине и, в конечном счете, к осуществлению актомиозинового взаимодействия.

На пути ионов кальция от саркоплазматического ретикулума до сократительного аппарата находятся белки, обладающие высоким сродством к ионам кальция, при этом концентрация их в саркоплазме в норме довольно высока. Такими белками являются парвальбумин и кальмодулин. Парвальбумин локализован в саркоплазме и выполняет функцию расслабления мышечных клеток. Кальмодулин присутствует практически в любых мышечных клетках и является кальций-зависимым регулятором работы целого ряда ферментов. Очевидно, что эти белки принимают непосредственное участие в регуляции мышечного сокра-

щения. Поэтому выяснение присутствия саркоплазматических белков в кардиомиоцитах, в различных ситуациях деятельности сердечно-сосудистой системы является важной задачей.

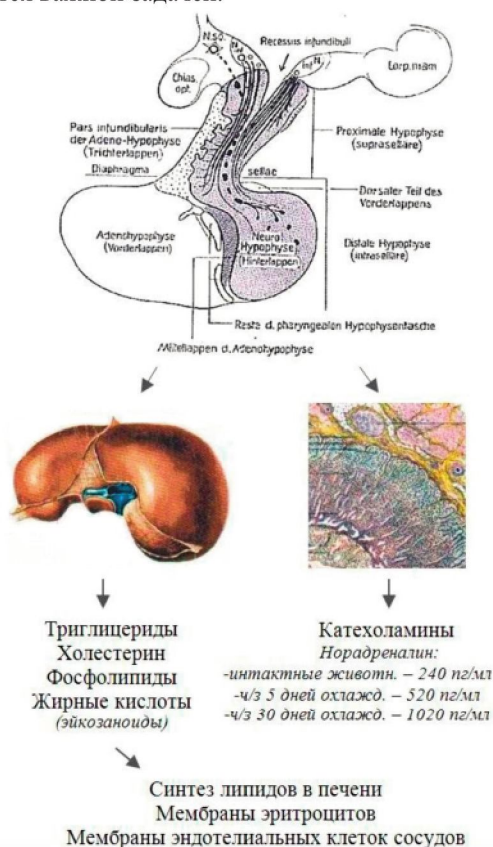


Рис. 10. Схема. Основные механизмы нарушений метаболизма в организме при охлаждении.

Вышеизложенные факты свидетельствуют, что длительное охлаждение организма является сильным повреждающим фактором, действующим на сердечно-сосудистую систему. Особенно это отражается на метаболических процессах в кардиомиоцитах и приводит к повреждению миофибриллярного аппарата клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов К.П., Минут-Сорохтина О.П., Майстрах Е.В. и др. Основные принципы регуляции температурного гомеостаза // Физиология терморегуляции / под

ред. К.П.Иванова. Л.: Наука, 1984. С.113–137.

2. Майстрах Е.В. Патологическая физиология охлаждения человека. Л.: Медицина, 1975. 216 с.

3. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 253 с.

4. Панин Л.Е. Некоторые биохимические аспекты проблемы адаптации // Медико-биологические аспекты процессов адаптации / под ред. Л.М.Непомнящего. Новосибирск: Наука, 1975. С.34–45.

5. Cross S.A. Ultrastructural localization of carbonic anhydrase in rat stomach parietal cell // Histochemie. 1970. Vol.22, №3. P.219–225.

6. Ogawa K., Barnett R.J. Electron cytochemical studies of succinic dehydrogenase and dihydronicotinamide adenine dinucleotide diaphorase activities // J. Ultrastruct. Res. 1965. Vol.12, №5. P.488–508.

REFERENCES

1. Ivanov K.P., Minut-Sorokhtina O.P., Maystrakh E.V. et al. *Osnovnye printsipy regulatsii temperaturnogo gomeostaza*. V kn.: Ivanov K.P. (red.) *Fiziologiya termoregulatsii* [The main principles of temperature homeostasis regulation. In: Ivanov K.P., editor. Physiology of thermoregulation]. Leningrad: Nauka; 1984:113–137.

2. Maystrakh E.V. *Patologicheskaya fiziologiya okhlazhdeniya cheloveka* [Pathological physiology of human cooling]. Leningrad: Meditsina; 1975.

3. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to stressful situations and exercise]. Moscow: Meditsina; 1988.

4. Panin L.E. *Nekotorye biokhimicheskie aspekty problemy adaptatsii*. V kn.: Nepomnyashchiy L.M. (red.). *Mediko-biologicheskie aspekty protsessov adaptatsii* [Some biochemical aspects of the adaptation problem. In: Nepomnyashchiy L.M., editor. Medical and biologic aspects of adaptation processes]. Novosibirsk: Nauka; 1975:34–45.

5. Cross S.A. Ultrastructural localization of carbonic anhydrase in rat stomach parietal cell. *Histochemie* 1970; 22(3): 219–225.

6. Ogawa K., Barnett R.J. Electron cytochemical studies of succinic dehydrogenase and dihydronicotinamide adenine dinucleotide diaphorase activities. *J. Ultrastruct. Res.* 1965; 12(5):488–508.

Поступила 08.04.2013

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Pulmonary Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.