

УДК 612.118.24: 577.115(616-053.31+616.831-008.6-005.4):(618.36+578.825.12)

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**И.Н.Гориков***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучалось содержание липидов и уровень эндотоксикоза при церебральной ишемии средней степени тяжести у 125 доношенных новорожденных от матерей с латентным течением и реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на фоне хронической герпесвирусной инфекции во втором триместре беременности. В первую группу вошли 30 здоровых новорожденных. Во второй группе находились 30 детей 38-40 недельного возраста с ишемией шейного отдела спинного мозга, матери которых не имели антител IgM к вирусу цитомегалии (ЦМВ) и антител IgG к ЦМВ, серологически у них определялись антитела IgG к вирусу простого герпеса 1 типа. В третью группу вошли 32 пациента с церебральной ишемией средней степени от матерей с латентным течением хронической ЦМВИ. В четвертую группу включен 31 новорожденный с церебральной ишемией средней степени, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титр антител IgM ЦМВ 1:200-1:400 без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800). Пятая группа была представлена 30 детьми от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800). В шестую группу вошли 32 новорожденных, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 при индексе avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Установлено, что в сыворотке пуповинной крови у детей в шестой группе отмечалось падение концентрации общего холестерина до $1,69 \pm 0,010$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности до $0,83 \pm 0,05$ ммоль/л на фоне повышения содержания липопротеидов низкой плотности до $0,68 \pm 0,05$ ммоль/л и среднемолекулярных пептидов до $0,336 \pm 0,011$ ед. опт. пл. и серомукоида до $0,111 \pm 0,003$ ед. опт. пл. по сравнению с первой группой: соответственно, $1,99 \pm 0,010$ ммоль/л ($p < 0,05$); $1,22 \pm 0,073$ ммоль/л ($p < 0,001$); $0,67 \pm 0,050$ ммоль/л ($p < 0,05$); $0,270 \pm 0,004$ ед. опт. пл. ($p < 0,001$); $0,086 \pm 0,001$ ед. опт. пл. ($p < 0,001$). Это указывало на значительное нарушение липидсинтезирующей функции печени на фоне роста эндотоксемии при церебральной патологии у новорожденных при повышении иммунного ответа у их матерей на ЦМВ в период беременности.

Ключевые слова: липиды, эндотоксикоз, церебральная ишемия, доношенные новорожденные, хроническая цитомегаловирусная инфекция, беременность.

SUMMARY**LIPID CONTENTS AND THE LEVEL OF ENDOTOXICOSIS AT MODERATE CEREBRAL ISCHEMIA IN FULL-TIME NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY****I.N.Gorikov***Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The lipid contents and the level of endotoxemia at moderate cerebral ischemia in 125 full-term newborns from mothers with latent course and reactivation of chronic cytomegalovirus infection (CMVI) against chronic herpes-virus infection in the second trimester of pregnancy were studied. The first group consisted of 30 healthy newborns. The second group had 30 children of 38-40 weeks old with ischemia of cervical cord, whose mothers did not have antibodies of IgM to cytomegalia virus (CMV) and antibodies of IgG to CMV. The antibodies of IgG to the virus of simple herpes of the 1st type were revealed serologically in these children. The third group had 32 patients with moderate cerebral ischemia from mothers with latent course of chronic CMVI. The forth group included 31 newborns with moderate cerebral ischemia, whose mothers had reactivation of chronic CMVI (antibody titer of IgM to CMV was 1:200-1:400 without four times growth of antibody titers of IgG to CMV 1:200-1:800). The sixth group consisted of 32 newborns whose mothers had reactivation of chronic CMV (antibodies titer of IgG to CMV was 1:200-1:400, antibodies titers of IgG to CMV 1:400-1:1600 under avidity index of IgG to CMV 56-70%). It was found out that in the serum of the umbilical blood in the children of the sixth group there was the drop of concentration of general cholesterol till 1.69 ± 0.010 mmole/l, lipoproteins of high density till 0.83 ± 0.05 mmole/l against the growth of lipoproteins of low density till 0.68 ± 0.05 mmole/l and mean molecular peptides till 0.336 ± 0.011 units of optical density and of seromucoid till 0.111 ± 0.003 units of optical density in comparison with the first group, 1.99 ± 0.010 mmole/l ($p < 0.05$); 1.22 ± 0.073 mmole/l ($p < 0.001$); 0.67 ± 0.050 mmole/l ($p < 0.05$); 0.270 ± 0.004 units of optical density ($p < 0.001$); 0.086 ± 0.001 units of optical density ($p < 0.001$), respectively. We suggested a significant damage of lipid synthesizing function of the liver against the growth of endotoxemia at cerebral pathology in newborns at the

growth of the immune response of their mothers to CMV during pregnancy.

Key words: lipids, endotoxemia, cerebral ischemia, mature newborns, chronic cytomegalovirus infection, pregnancy.

Изменение липидного спектра крови и уровня эндотоксикоза играет важную роль в развитии церебральной патологии у новорожденных [2, 3, 4]. Однако до настоящего времени не установлено влияние изменения противовирусного иммунитета у беременных на липидный спектр и эндотоксемию у их потомства с перинатальной церебральной патологией.

Цель работы – изучить содержание липидов и уровень эндотоксикоза при церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с хронической цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Материалы и методы исследования

Изучалось состояние липидного обмена и уровень эндотоксикоза при церебральной ишемии средней степени тяжести у 125 доношенных новорожденных от матерей с хронической ЦМВИ во втором триместре беременности. У всех детей при рождении определялась концентрация общего холестерина (ОХ, ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) в сыворотке крови из вены пуповины. Для биохимического анализа использовались стандартные наборы реагентов и анализатор фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США). Исследование концентрации среднемолекулярных пептидов (ед. опт. пл.) и серомукоидов (ед. опт. пл.) в плазме крови из вены пуповины проводилось на спектрофотометре СФ-16 или НТАСН-557 (Япония), при длине волны 280 нм (E280) [5].

В зависимости от изменений материнского гуморального антицитомегаловирусного иммунитета во втором триместре беременности все новорожденные были разделены на 6 групп.

В 1 группу (контрольную) вошли 30 здоровых доношенных новорожденных, матери которых имели физиологическое течение беременности. При серологическом исследовании в сыворотке крови у них не определялись антитела IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), антитела IgG к ЦМВ и антитела IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Хроническая герпесвирусная инфекция диагностировалась при выявлении титров антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекса avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

Во 2 группу (сравнения) вошли 30 детей с ишемией шейного отдела спинного мозга. У их матерей во втором триместре гестации диагностировалась хроническая ЦМВИ, при которой не выявлялись антитела IgM к ЦМВ, но обнаруживались антитела IgG к ЦМВ (1:200) при индексе avidности IgG к ЦМВ 65-82%. Одновременно определялись серологические маркеры хронической герпетической инфекции (титры антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG

к ВПГ 1 типа более 65%).

Группа 3 (основная) была сформирована 32 новорожденными с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей с латентным течением хронической ЦМВИ и хронической герпетической инфекции во втором триместре беременности: отсутствовали антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG к ЦМВ составлял 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%. При этом выявлялись титры антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 на фоне индекса avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%.

Группа 4 (основная) была представлена 31 ребенком 38-40 недельного возраста с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых во втором триместре беременности перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). У всех обследованных отмечалась хроническая герпесвирусная инфекция (титры антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%).

В 5 группу (основную) вошли 30 доношенных новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%) и хронической герпесвирусной инфекцией (титры антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%) во втором триместре беременности.

Группа 6 (основная) состояла из 32 новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых перенесли во втором триместре беременности реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM 1:200-1:400, рост титра антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600, индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Одновременно у женщин диагностировалась хроническая герпетическая инфекция (антитела IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%).

Антитела IgM, IgG к ЦМВ и ВПГ 1 типа, а также индекс avidности антител IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов определялись в парных сыворотках крови, полученных с интервалом 10-12 суток с использованием наборов реагентов «Вектор ЦМВ – IgG – avidность» и «Вектор ВПГ – IgG – avidность» (ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово).

Работа проводилась с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03.

Установление достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками осуществлялось с помощью непарного критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что изменения клинико-функциональных показателей у новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей с латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре гестации тесно связаны с гуморальным иммунным ответом беременных женщин на ЦМВ.

Из таблицы 1 видно, что при церебральной ишемии средней степени у детей от матерей с более высоким гуморальным иммунным ответом на ЦМВ наблюда-

лось наиболее выраженное изменение липидного спектра. Установлено, что показатели липидного спектра сыворотки пуповинной крови у детей второй и третьей групп достоверно не отличались по сравнению с таковыми в контроле. Реактивация хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400 и титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800) у матерей во втором триместре гестации сопровождалась тенденцией к снижению концентрации ОХ и ЛПВП при церебральной ишемии средней степени у их новорожденных по сравнению с контролем.

Таблица 1

Содержание липидов в пуповинной крови у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Группы	Биохимические показатели (ммоль/л)			
	ОХ	ЛПВП	ЛПНП	ТГ
Первая	1,99±0,10	1,22±0,07	0,53±0,03	0,42±0,04
Вторая	1,97±0,06 p>0,05	1,10±0,06 p>0,05	0,59±0,02 p>0,05	0,43±0,02 p>0,05
Третья	1,91±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05	1,11±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05	0,53±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05	0,43±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05
Четвертая	1,84±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	1,07±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	0,55±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	0,45±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Пятая	1,74±0,05 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	1,07±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	0,63±0,03 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	0,45±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Шестая	1,69±0,07 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	0,82±0,05 p<0,001; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	0,68±0,05 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	0,46±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05

Примечание: здесь и далее p – степень достоверности различия по сравнению с первой группой; p₁ – по сравнению со второй группой; p₂ – по сравнению с третьей группой; p₃ – по сравнению с четвертой группой; p₄ – по сравнению с пятой группой.

Значительное снижение уровня ОХ и увеличение ЛПНП наблюдалось в пятой группе по сравнению с аналогичными показателями у детей в первой группе. В то же время в шестой группе отмечалось падение содержания уровня ОХ и ЛПВП на фоне роста ЛПНП. Обнаруженные нами метаболические изменения у детей с церебральной патологией могут быть связаны с более выраженной проницаемостью гематоплацентарного барьера для вирусов и их токсинов, проникающих в организм внутриутробного плода и оказывающих негативное влияние на липидсинтезирующую функцию его печени.

Развитие церебральной ишемии средней степени тяжести у новорожденных от матерей с хронической ЦМВИ во втором триместре гестации по сравнению с контролем приводило к росту эндотоксемии (табл. 2). У пациентов четвертой, пятой и шестой групп по сравнению с первой отмечалась максимальная концентрация СМП и серомукоида, что может быть связано с проникновением через гематоплацентарный барьер к плоду материнских противовирусных антител и продуктов деструкции клеточных элементов, пора-

женных вирусом, при их увеличении в сыворотке крови у их матерей с реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности.

У детей с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ, подтвержденной ростом титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 во втором триместре гестации также наблюдалось увеличение эндотоксемии по сравнению с таковой у детей с аналогичной перинатальной патологией, которая диагностировалась на фоне антенатального онтогенеза, отягощенного латентной ЦМВИ у их матерей в период беременности.

Известно, что при инфекционных заболеваниях увеличение концентрации молекул средней массы коррелирует не только с уровнем TNF-α [1], но и с повышением содержания IL-1 в сыворотке крови [7]. Поэтому обнаруженное нами повышение концентрации СМП и ЛПНП у доношенных новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести, ассоциированной с ростом противовирусного материнского иммунитета в период беременности, может

приводить к формированию комплексов «эндотоксин – ЛПНП» [8], поражающих эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов и запускающих механизмы эндотоксин-индуцированной эндотелиальной патологии.

Таблица 2

Содержание среднемолекулярных пептидов и серомукоида в пуповинной крови у доношенных новорожденных в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группы	Биохимические показатели	
	СМП	Серомукоид
Первая	0,270±0,004	0,086±0,001
Вторая	0,278±0,005 $p > 0,05$	0,089±0,002 $p > 0,05$
Третья	0,293±0,006 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	0,094±0,002 $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
Четвертая	0,316±0,011 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$	0,105±0,002 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
Пятая	0,323±0,010 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$; $p_3 > 0,05$	0,108±0,003 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 > 0,05$
Шестая	0,336±0,011 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$	0,111±0,003 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$

Выводы

1. У доношенных новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести с внутриутробным развитием, осложненным латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ матери (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400 и титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800) на фоне хронической герпесвирусной инфекции, по сравнению со здоровыми детьми в сыворотке пуповинной крови достоверно не изменяется содержание ОХ, ЛПВП, ЛПНП и ТГ, СМП и серомукоида. Это может быть связано с относительно благоприятными условиями синтеза липидов в неонатальной печени.

2. Церебральная ишемия средней степени тяжести у детей 38-40- недельного возраста от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400, рост титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800) во втором триместре гестации, по сравнению с контролем характеризуется падением в сыворотке пуповинной крови уровня ОХ и ЛПВП в результате подавления липидсинтезирующей функции печени.

3. При церебральной ишемии средней степени тяжести у новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400, рост титров антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600) во втором триместре гестации, по сравнению с контролем наблюдается сни-

жение содержания ОХ и ЛПВП на фоне высоких показателей ЛПНП, что указывает на более выраженное угнетение ферментных систем, участвующих в синтезе липидов в гепатоцитах.

4. У новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести с антенатальным анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400, рост титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800, а также титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, рост титров антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600) у их матерей во втором триместре гестации, по сравнению с перинатальным поражением головного мозга у детей от матерей с латентным течением хронической ЦМВИ, отмечается увеличение содержания СМП и серомукоида в результате накопления продуктов деструкции клеточных элементов при антенатальной вирусной агрессии, а также снижение активности процессов детоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б. Изменение уровня TNF- α в крови при бактериальном эндотоксикозе // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.Н.Вавилова. 2008. №6. С.6–9.

2. Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа / А.А.Григоренко, Т.В.Заболотских, И.Н.Гориков, Г.В.Григоренко // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.53. С.99–102.

3. Ледайкина Л.В., Власов А.П., Герасименко А.В. Липидный спектр крови при церебральной ишемии у детей раннего неонатального периода // Педиатрия. 2012. Т.91, №1. С.17–20.

4. Неонатология: национальное руководство // под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.

5. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах лёгких: методические рекомендации. Благовещенск, 1988. 10 с.

6. Способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей: пат. 2240725 RU / авторы и заявители В.П.Колосов, А.В.Колосов; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 17.04.2003; опубл. 27.11.2004.

7. Клинико-патогенетическое значение средних молекул при острых респираторных и кишечных инфекциях у детей / Е.Н.Хохлова, В.С.Барсуков, Е.А.Донец, В.Т.Дудка // Эпидемиология и инф. болезни. 2001. №3. С.19–22.

8. Шварц Я.Ш., Душкин М.И. Аккумуляция комплексов эндотоксин-липопротеины низкой плотности макрофагами и артериальной стенкой в моделях in vitro // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009. Т.147, №2. С.148–151.

REFERENCES

1. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P., Zakharova N.B. *Vestnik Saratovskogo gosagrouniversiteta imeni N.N.Vavilova* 2008; 6:6–9 (in russian).

2. Grigorenko A.A., Zabolotskikh T.V., Gorikov I.N., Grigorenko G.V. The state of hepatobiliary system in newborns with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2013; 53:99–102 (in russian).

3. Ledyaykina L.V., Vlasov A.P., Gerasimenko A.V. *Pediatrics* 2012; 91(1):17–20 (in russian).

4. Volodin N.N., editor. Neonatology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in russian).

5. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. Diagnosing of endotoxemia different degrees at lungs abscess:

methodological recommendations. Blagoveshchensk; 1988 (in russian).

6. Kolosov V.P., Kolosov A.V. Patent 2240725 RU. A method of predicting the progression of airway obstruction; published 27.11.2004 (in russian).

7. Khokhlova E.N., Barsukov V.S., Donets E.A., Dudka V.T. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2001; 3:19–22 (in russian).

8. Shvarts Ya.Sh., Dushkin M.I. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2009; 147(2):148–151 (in russian).

Поступила 03.09.2015

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

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

E-mail: dncfpd@ramn.ru