

УДК [547.295.96+577.152.124]612.273.2:618.3-06:578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

РОЛЬ ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии у беременных первого триместра с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ данных, полученных при обследовании 75 беременных женщин первого триместра в возрасте от 18 до 36 лет, из которых 40 с обострением хронической ЦМВИ (основная группа) и 35 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа). Антитела IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм. Содержание эйкозапентаеновой кислоты (в %) в мембране эритроцитов периферической крови изучали методом газожидкостной хроматографии. Исследование активности супероксиддисмутазы (в ЕД/г Hb) в эритроцитах проводили методом спектрофотометрии. **Результаты.** В ходе исследования было установлено угнетение антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови у женщин с обострением хронической ЦМВИ, о чем указывало снижение концентрации эйкозапентаеновой кислоты на 25% ($p < 0,001$) и ферментативной активности супероксиддисмутазы на 33% ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. **Заключение.** Обострение хронической ЦМВИ в первом триместре гестации ассоциировано с нарушением антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови, обусловленного низким уровнем ω -3 эйкозапентаеновой кислоты и ферментативной активности супероксиддисмутазы. Выявленные изменения показателей эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы у женщин с обострением хронической ЦМВИ указывают на их патогенетическую роль в развитии гемической гипоксии. Вследствие угнетения антиоксидантной защиты нарушается взаимодействие и содержание белков, ассоциированных с липидным бислоем, что приводит к изменению микровязкости и деформабельности мембран эритроцитов, снижению функциональной активности эритроцитов и развитию гемической гипоксии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, гемическая гипоксия, эйкозапентаеновая кислота, супероксиддисмутаза.

THE ROLE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND SUPEROXIDE DISMUTASE IN THE DEVELOPMENT OF HEMIC HYPOXIA IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN OF THE FIRST TRIMESTER

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya

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

SUMMARY. Aim. To study the role of eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase in the development of hemic hypoxia in first-trimester pregnant women with an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and**

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.75–79 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase in the development of hemic hypoxia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):75–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

methods. A comparative analysis of data obtained during the examination of 75 pregnant women of the first trimester aged 18 to 36 years old, among whom there were 40 with exacerbation of chronic CMVI (the main group) and 35 practically healthy women with uncomplicated pregnancy (the control group). IgM and IgG antibodies to CMV, low-avidity IgG (avidity index) were determined by solid-phase enzyme immunoassay. CMV DNA was detected by real-time PCR analysis. The content of eicosapentaenoic acid (in %) in the membrane of peripheral blood erythrocytes was studied by gas-liquid chromatography. The study of superoxide dismutase activity (in U/g Hb) in red blood cells was performed by spectrophotometry. **Results.** The study found that the antioxidant potential of peripheral blood red blood cells was suppressed in women with exacerbation of chronic CMVI, as indicated by a decrease in the concentration of eicosapentaenoic acid by 25% ($p < 0.001$) and the enzymatic activity of superoxide dismutase by 33% ($p < 0.001$), compared with similar indicators of the control group. **Conclusion.** Exacerbation of chronic CMVI in the first trimester of gestation is associated with a disturbance of the antioxidant potential of peripheral blood red blood cells, due to low levels of ω -3 eicosapentaenoic acid and enzymatic activity of superoxide dismutase. The revealed changes in eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase levels in women with exacerbation of chronic CMVI indicate their pathogenetic role in the development of hemic hypoxia. As a result of inhibition of antioxidant protection, the interaction and content of proteins associated with the lipid bilayer is disrupted, which leads to changes in the microviscosity and deformability of red blood cell membranes, a decrease in the functional activity of red blood cells, and the development of hemic hypoxia.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, hemic hypoxia, eicosapentaenoic acid, superoxide dismutase.

В настоящее время резко возрос интерес исследователей к изучению антиоксидантных свойств ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в частности, эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой. При этом показано, что ЭПК обладает антиапоптотическим эффектом и подавляет окислительный стресс путем уменьшения уровня активных форм кислорода (АФК), малонового диальдегида и усиления продукции фермента глутатионпероксидазы в условиях гипоксии. Комбинации докозагексаеновой кислоты, метморфина и γ -аминомасляной кислоты поддерживают жизнеспособность и функциональность островков поджелудочной железы при гипоксии посредством повышения уровня экспрессии гипоксией индуцированного фактора и снижения активности каспазы 3 [1], а также путем ингибирования генерации β -амилоида [2].

В организме беременных в условиях цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов перекисидации липидов с накоплением свободно-радикальных продуктов, повреждающих мембрану эритроцита [3], что приводит к перераспределению электронов на мембране, вызывает конформационные изменения белков цитоскелета, гемоглобина и метаболических ферментов, изменяет диффузионные свойства мембраны. В результате происходит нарушение функциональных особенностей эритроцитов как резервуара для переноса кислородных молекул и углекислого газа в фетоплацентарной системе, что ведет к возникновению гипоксического состояния, которое осложняет течение беременности и внутриутробного развития плода [4, 5].

В неповрежденных клетках и тканях усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) противостоит мощная система антирадикальной защиты, которая в норме обеспечена энзиматическими антиоксидантными механизмами (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза) и эндо- и экзогенными антиоксидантами неферментативной при-

роды (α -токоферол, β -каротин, аскорбиновая кислота), выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободно-радикального перекисного окисления или непосредственно разрушения молекул перекиси, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам [6, 7]. Однако данные, полученные нами ранее, показывают, что ЦМВ инфекция ассоциирована с нарушением антиоксидантного потенциала организма беременной женщины, как за счет уменьшения активности ферментативных систем, так и α -токоферола [8].

Цель исследования – изучить роль ЭПК и СОД в развитии гемической гипоксии у беременных первого триместра с обострением ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный анализ данных, полученный при обследовании 75 беременных женщин первого триместра в возрасте от 18 до 36 лет, из которых 40 пациенток с ЦМВИ (основная группа) и 35 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа).

Критерии включения беременных в исследование: информированное согласие женщины, лабораторно подтвержденное обострение хронической ЦМВИ на сроке 9-11 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем. Клинический диагноз первичной ЦМВИ устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности $< 50\%$), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности $> 65\%$), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Содержание ЭПК (в %) в мембранах эритроцитов периферической крови изучали методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной J.P.Caudeau, J.P.Dubacq [9]. Исследование активности СОД (в ЕД/г Hb) в эритроцитах проводили методом спектрофотометрии (набор реагентов «RANDOX Laboratories Ltd», Англия).

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года, добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также одобрены комитетом по биоэтической этике ДНЦ ФПД.

Статистический анализ и обработка данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определение достоверности различий средних значений ($M \pm m$) сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с использованием непарного критерия (t) Стьюдента. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей ЭПК и СОД в эритроцитах периферической крови обследованных женщин позволил выявить следующие изменения (табл.).

Таблица

Показатели ЭПК и СОД в эритроцитах
периферической крови беременных ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
ЭПК, %	1,23±0,02	0,92±0,05	<0,001
СОД, ЕД/г Hb	365,20±4,26	245,50±2,60	<0,001

Так, содержание ЭПК у пациенток основной группы достоверно снижалось на 25% ($p < 0,001$) по сравнению с данными показателями контрольной группы. Выявленное уменьшение содержания ЭПК в мембране эритроцитов можно объяснить тем, что при ЦМВИ активируются процессы пероксидации липидов [8] и АФК, образующиеся в ходе свободно-радикальных реакций, атакуют мембрану, разрушая ПНЖК с

наибольшим числом двойных связей, способствуя элиминации их из мембран.

Аналогичная динамика изменений была выявлена для СОД, активность которой в условиях ЦМВИ была снижена на 33% ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами в контрольной группе (табл.). Полученные данные об изменении ферментативной активности СОД у женщин основной группы свидетельствуют о том, что при ЦМВИ отмечается выраженная продукция супероксиданион-радикала, которая способствует протеканию свободнорадикального окисления на более высоком уровне.

Изучение антиоксидантной способности ЭПК в патогенезе развития гипоксии, показало, что ω -3 ПНЖК ослабляют неонатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга путем подавления активности каспазы-3 и каспазы-9 [10] и увеличения содержания фосфатидилсерина в нейронных мембранах [11]. ЭПК в условиях гипоксии активирует фактор роста эндотелия сосудов А, способствующий ангиогенезу, путем активации мембранного рецептора GRP120 и ядерного рецептора PPAR γ , и, таким образом, улучшает локальное индуцированное гипоксией воспаление жировой ткани и резистентность к инсулину [12]. Кроме того, по данным зарубежных авторов, ЭПК подавляет генерацию АФК и апоптоз митохондрий путем увеличения экспрессии гипоксией индуцированного фактора 1 α [32].

Заключение

Обострение хронической ЦМВИ в первом триместре гестации ассоциировано с нарушением антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови, обусловленного низким уровнем ω -3 ЭПК и ферментативной активности СОД. Выявленные изменения показателей ЭПК и СОД у женщин с обострением хронической ЦМВИ указывают на их патогенетическую роль в развитии гемической гипоксии. Вследствие угнетения антиоксидантной защиты нарушается взаимодействие и содержание белков, ассоциированных с липидным бислоем, что приводит к изменению микровязкости и деформальности мембран эритроцитов, снижению функциональной активности эритроцитов и развитию гемической гипоксии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol.791. P.424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012
2. Che H., Zhou M., Zhang T., Zhang L., Ding L., Yanagita T., Xu J., Xue C., Wang Y. Comparative study of the effects of phosphatidylcholine rich in DHA and EPA on Alzheimer's disease and the possible mechanisms in CHO-APP/PS1 cells an SAMP8 mice // *Food Funct.* 2018. Vol.9, №1. P.643–654. doi: 10.1039/c7fo01342f
3. Ишутина Н.А. Роль нарушений состава фосфолипидов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции в период гестации // *Acta Biomedica Scientifica.* 2015. №3(103). С.52–55.
4. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции: пат. 2389021 С2 RU / авторы и заявители М.Т.Луценко, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 14.07.2008; опубл. 10.05.2010.
5. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* 2015. Т.70, №1. С.106–112. doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
6. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма // *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2012. №3. С.62–67.
7. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиулин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных // *Казанский медицинский журнал.* 2017. Т.98, №5. С.803–808. doi: 10.17750/KMJ2017-803
8. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // *Acta biomedica scientifica.* 2018. Т.3, №4. С.9–14. doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
9. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // *J. Chromatography.* 1978. Vol.151, №3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
10. Zhang W., Liu J., Hu X., Li P., Leak R.K., Gao Y., Chen J. n-3 polyunsaturated fatty acid reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and akt signaling // *Stroke.* 2015. Vol.46, №10. P.2943–2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010815
11. Kim H.Y., Akbar M., Lau A., Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol.275. P.35215–35223. doi: 10.1074/jbc.M004446200
12. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol.406. P.10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012
13. Taneda S., Honda K., Tomidokoto K., Uto K., Nitta K., Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulation oxidative stress and mitochondrial apoptosis // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010. Vol.299, №6: P.1451–1461. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2009

REFERENCES

1. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 791:424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012
2. Che H., Zhou M., Zhang T., Zhang L., Ding L., Yanagita T., Xu J., Xue C., Wang Y. Comparative study of the effects of phosphatidylcholine rich in DHA and EPA on Alzheimer's disease and the possible mechanisms in CHO-APP/PS1 cells an SAMP8 mice. *Food Funct.* 2018; 9(1):643–654. doi: 10.1039/c7fo01342f
3. Ishutina N.A. Role of compositional disorders in phospholipids in the pathogenesis of cytomegalovirus infection in the gestation period. *Acta biomedica scientifica* 2015; (3):52–55 (in Russian).
4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Patent 2389021 C2 RU. Method of evaluating structural and functional state of erythrocyte membranes of peripheral blood in pregnant women with exacerbation of herpesvirus infection; published 10.05.2010 (in Russian).
5. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 2015; 70(1):106–112 (in Russian). doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
6. Bakuyev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K. The state of antioxidant systems in various pathological con-

ditions of the body. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennyye i tochnyye nauki* 2012; (3):62–67 (in Russian).

7. Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov Kh.M., Safiulin T.R. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 98(5):803–808 (in Russian). doi: 10.17750/KMJ2017-803

8. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta biomedica scientifica* 2018; 3(4):9–14 (in Russian). doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1

9. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatography* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

10. Zhang W., Liu J., Hu X., Li P., Leak R.K., Gao Y., Chen J. n-3 polyunsaturated fatty acid reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and akt signaling. *Stroke* 2015; 46(10):2943–2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010815

11. Kim H.Y., Akbar M., Lau A., Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:35215–35223. doi: 10.1074/jbc.M004446200

12. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 406:10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012

13. Taneda S., Honda K., Tomidokoto K., Uto K., Nitta K., Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulation oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299(6):1451–1461. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2009

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head 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; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила 24.01.2020
Принята к печати 10.02.2020

Received January 24, 2020
Accepted February 10, 2020