

УДК 618.36-06(577.175.632+577.175.633)578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

## ПОКАЗАТЕЛИ 5 $\beta$ -ПРЕГНАН-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -ДИОЛА В ВОРСИНЧАТОМ ХОРИОНЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) вызывает плацентарные нарушения, практически всегда сопровождаемые дисбалансом стероидных гормонов. Было решено проанализировать, какие этапы гормонального обмена наиболее подвержены ее воздействию. Одним из маркеров плацентарной недостаточности и развития угрозы прерывания беременности является 5 $\beta$ -прегнандиол. **Цель.** Исследование содержания 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в плаценте ранних сроков при обострении ЦМВИ во время беременности. **Материалы и методы.** Изучены 98 образцов ворсинчатого хориона, взятого при проведении медицинских аборт на сроках 5-6, 7-8 и 9-10 недель беременности от практически здоровых женщин (контрольная группа) и беременных с лабораторно диагностированным обострением ЦМВИ (основная группа). Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК цитомегаловируса, выявляемой методом ПЦР. Содержание 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в плаценте определяли методом цитофотометрии. **Результаты.** Установлено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой снижение содержания 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в образцах ворсинчатого хориона при беременности, осложненной обострением ЦМВИ на сроках 5-6 недель ( $10,08 \pm 1,034$  и  $15,63 \pm 1,067$  усл. ед., соответственно), 7-8 недель ( $12,63 \pm 1,098$  и  $18,56 \pm 0,993$  усл. ед., соответственно) и 9-10 недель ( $17,17 \pm 1,107$  и  $25,90 \pm 1,591$  усл. ед., соответственно). **Заключение.** Полученные данные указывают на то, что обострение ЦМВИ на первом триместре беременности связано с нарушением продукции 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в плаценте, что может свидетельствовать о формировании угрозы прерывания беременности.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, плацента, прогестерон, прегнандиол.

## CONTENT OF 5 $\beta$ -PREGNAN-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -DIOL IN THE VILLOUS CHORION IN EARLY PREGNANCY COMPLICATED BY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina

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

**SUMMARY. Introduction.** Cytomegalovirus infection (CMVI) causes placental abnormalities, almost always accompanied by an imbalance of steroid hormones. It was decided to analyze which stages of hormonal metabolism are most affected by it. One of the markers of placental insufficiency and the development of the threat of termination of pregnancy is 5 $\beta$ -pregnandiol. **Aim.** To study the content of 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -diol in the placenta of early stages in the exacerbation of CMVI during pregnancy. **Materials and methods.** There were studied 98 samples of chorion villi taken during medical abortions at 5-6, 7-8 and 9-10 weeks of pregnancy from practically healthy women (control group) and pregnant women with laboratory-diagnosed CMVI exacerbation (main group). CMVI was diagnosed by determining class M- and G-antibodies using the ELISA, cytomegalovirus DNA was detected by PCR. The content of 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -

### Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, 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: dov\_kova100@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, 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: dov\_kova100@rambler.ru

### Для цитирования:

Довжикова И.В., Андреевская И.А., Ишутина Н.А. Показатели 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в ворсинчатом хорионе при беременности ранних сроков, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.80–85 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

### For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Content of 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -diol in the villous chorion in early pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):80–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

diol in the placenta was determined by cytophotometry. **Results.** There was a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the content of 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -diol in samples of villous chorion in pregnancy complicated by CMVI exacerbation at 5-6 weeks ( $10.08 \pm 1.034$  and  $15.63 \pm 1.067$  standard units, respectively), 7-8 weeks ( $12.63 \pm 1.098$  and  $18.56 \pm 0.993$  standard units, respectively) and 9-10 weeks ( $17.17 \pm 1.107$  and  $25.90 \pm 1.591$  standard units, respectively). **Conclusion.** The findings suggest that exacerbation of CMVI in the first trimester of pregnancy is associated with impaired production of 5 $\beta$ -pregnane-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -diol in the placenta, which may indicate the formation of a threatened abortion.

*Key words:* cytomegalovirus infection, placenta, progesterone, pregnandiol.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к числу одной из самых распространенных, которая может сохраняться в организме пожизненно в латентном состоянии. Опасность ее заключается в том, что, протекая в большинстве случаев бессимптомно и никак не проявляясь клинически, она, тем не менее, приводит к различным осложнениям [1, 2]. Реактивация инфекции происходит под влиянием ряда физиологических факторов, к которым относится беременность. При этом ЦМВИ вызывает плацентарные нарушения [3–6], практически всегда сопровождаемые дисбалансом стероидных гормонов.

Мы решили проанализировать, какие этапы гормонального обмена наиболее подвержены воздействию ЦМВИ. Одним из маркеров плацентарной недостаточности и развития угрозы прерывания беременности является 5 $\beta$ -прегнандиол [7, 8]. Поэтому целью нашей работы являлось исследование содержания 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в плаценте ранних сроков при обострении ЦМВИ во время беременности.

#### Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 98 образцов ворсинчатого хориона, взятого при проведении медицинских аборт на сроках 5-6, 7-8 и 9-10 недель беременности от практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу и беременных с лабораторно диагностированным обострением ЦМВИ. По значимым параметрам (возраст, акушерско-гинекологический анамнез, наличие других хронических соматических заболеваний) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не различались. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех исследуемых было получено информированное согласие.

Критериями включения в обследование явились лабораторно подтвержденное обострение ЦМВИ на первом триместре беременности. Критерии исключения из обследования: первичная ЦМВИ, обострение заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на аппарате спектрофотометр Stat Fax 2100 (США), а также ДНК цитомегаловируса, выявляемой методом полимеразной цепной реакции в крови, моче, в соско-

бах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО ДНК-технология (Россия).

Выявление дегидрогеназы 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола производилось на криостатных срезах по методу З.Лойда и соавт. (1982) в модификации лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ДНЦ ФПД, изложенной в наших предыдущих работах [9]. Субстратом для выявления являлись 2мМ раствор 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола (SERVA). Для определения локализации энзима в качестве акцептора применялась соль тетразолия фирмы ICN Biomedicals в конечной концентрации 5мМ. Как кофактор использовали НАДФ в конечной концентрации 1мМ. Инкубационный раствор готовился на основе 0,1М фосфатного буфера pH 7,4. Инкубацию проводили при 37°C в течение 30 минут. По окончании инкубации срезы промывали дистиллированной водой, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и заключали в глицерин-желатин.

Количество образующихся продуктов реакции проводили путем подсчета на программе компьютерной цитофотометрии методом измерения на стандартную единицу площади 0,1 (зонд) в 100 различных точках объекта. Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по критериям асимметрии, эксцесса, Колмогорова-Смирнова. Принимались во внимание уровни значимости ( $p$ ) 0,05; 0,01; 0,001. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

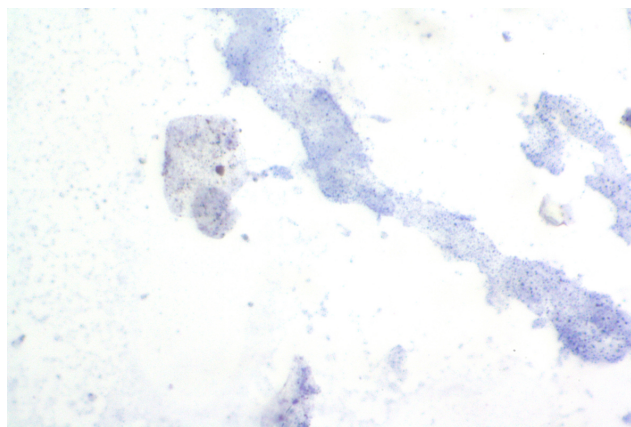
Прогестерон относится к гормонам, регулирующим беременность. Достаточный его уровень необходим для сохранения гестации. Прогестерон причисляется к С21-стероидам, в основе которых лежит скелет прегнана. Считается, что одним из основных метаболитов гормона в плаценте является 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диол [10]. Прогестерон превращается в прегнандиол с помощью ферментов – гидроксистероиддегидрогеназ. В последующем возможно преобразование прегнандиола в прегненолон (под действием 3-гидроксистероиддегидрогеназы).

Мы оценили активность дегидрогеназы 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диола в плаценте. В контрольной группе отмечалось возрастание интенсивности окраски синцитиотрофобласта и цитотрофобласта хориальных вор-

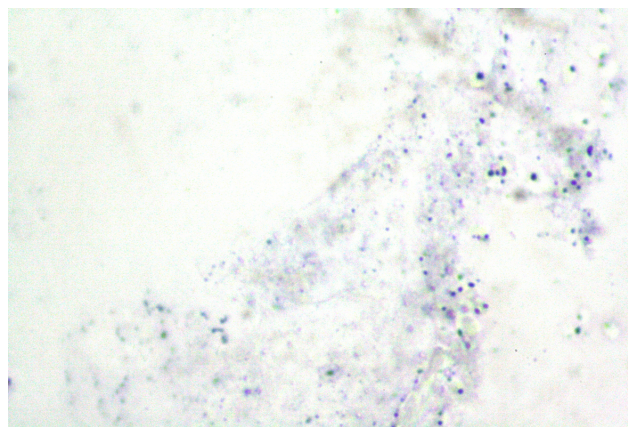


син по мере прогрессирования беременности, свидетельствующее о росте активности стероидогенного фермента (рис. 1-3). При сроке беременности 5-6 недель гестации его содержание цитофотометрически составило  $15,63 \pm 1,067$  усл. ед., при сроке 7-8 недель –  $18,56 \pm 0,993$  усл. ед. и  $25,90 \pm 1,591$  усл. ед. при 9-10 недельной стадии развития. В материале от женщин, перенесших обострение ЦМВИ во время беременности, наблюдалось изменение гистохимической реакции. Были получены убедительные, подтвержденные цито-

фотометрической оценкой, свидетельства низкой интенсивности работы данного фермента, как в ворсинчатых хорионах первого триместра развития, что указывало на снижение содержания  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha$ ,  $20\alpha$ -диола. Цитофотометрически она оценивалась равной  $10,08 \pm 1,034$  усл. ед. при 5-6 недельной стадии развития ( $p < 0,001$ ),  $12,63 \pm 1,098$  усл. ед. при сроке 7-8 недель ( $p < 0,001$ ) и  $17,17 \pm 1,107$  усл. ед. при 9-10 недельной стадии ( $p < 0,001$ ).

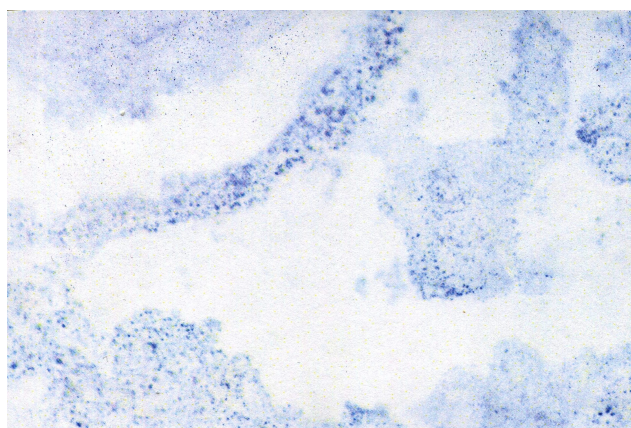


А

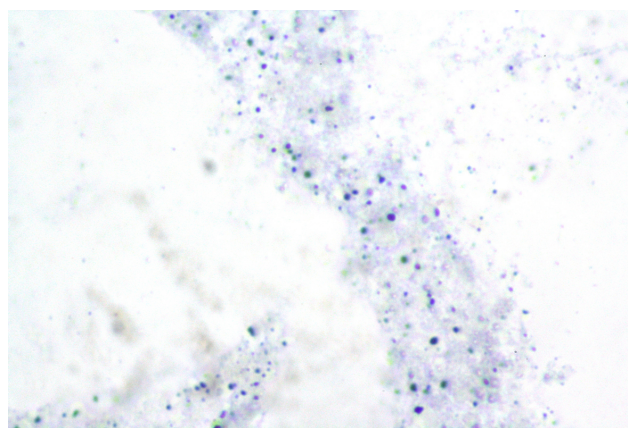


Б

Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 6 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha$ ,  $20\alpha$ -диола. Увеличение:  $10 \times 40$ .



А



Б

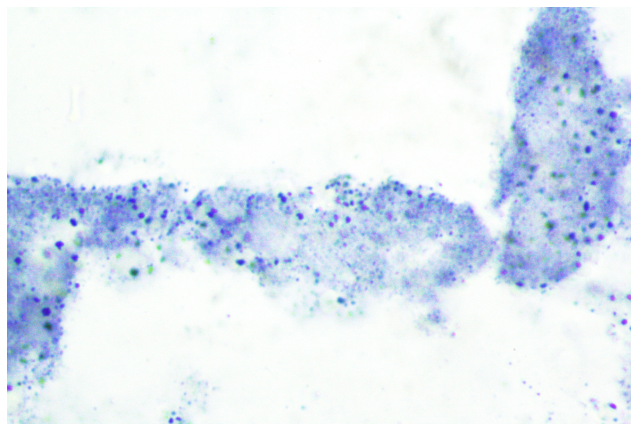
Рис. 2. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 8 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha$ ,  $20\alpha$ -диола. Увеличение:  $10 \times 40$ .

Снижение содержания прегнандиола свидетельствует об уменьшении концентрации прогестерона. Указанная патология приводит к развитию угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности. Происходит это по нескольким причинам [11]. Во-первых, прогестерон облегчает имплантацию зародыша путем активации нескольких механизмов, в том числе стимуляции лизирующих ферментов. Поэтому недостаток прогестерона будет препятствовать закреплению беременности. Во-вторых, поскольку данный гормон способствует преобразованию слизистой обо-

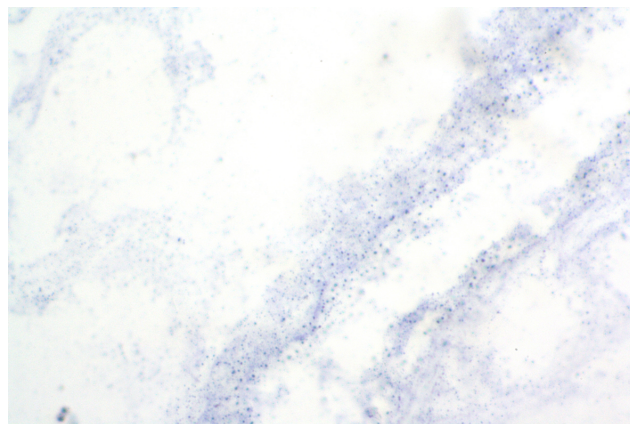
лочка матки в децидуальную ткань и стимулирует рост матки, то уменьшение его концентрации приводит к десинхронизации развития эндометрия и миометрия, слабой инвазии цитотрофобласта и, как следствие, к снижению маточно-плацентарного кровообращения. В-третьих, адекватное количество прогестерона необходимо для подавления иммунной системы матери. Иммунологические эффекты гормона опосредованы особым белком, получившим название индуцированный прогестероном блокирующий фактор. Он меняет профиль секреции цитокинов, сокращая образование

провоспалительных, цитотоксических цитокинов. В случае снижения содержания прогестинов их производство, наоборот, будет увеличиваться [12, 13], при-

водя к развитию цитотоксического и цитостатического действия на трофобласт [11].



А



Б

Рис. 3. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 9 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу 5β-прегнан-3α, 20α-диола. Увеличение: 10×40.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВИ на первом триместре беременности связано с нарушением продукции 5β-прегнан-3α, 20α-диола в плаценте, что может свидетельствовать о формировании угрозы прерывания беременности.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных 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. Kilby M.D., Ville Y., Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy // BMJ. 2019. Vol.367. P.16507. doi: 10.1136/bmj.l6507
2. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis // Front. Genet. 2019. Vol.10. P.616. doi: 10.3389/fgene.2019.00616
3. Долгушина Н.В. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями: автореф. дис ... д-ра мед. наук. М., 2009. 48 с.
4. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // Arch. Pathol. Lab. Med. 2019. Vol.143, №5, P.639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
5. Schleiss M.R., Aronow B.J., Handwerger S. Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity // Pediatr. Res. 2007. Vol.61, №5(Pt 1). P.565–571. doi:10.1203/pdr.0b013e318045be6d
6. Tabata T., Pettit M., Zydek M., Fang-Hoover J., Larocque N., Tsuge M., Gormley M., Kauvar L.M., Pereira L. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta // J. Virol. 2015. Vol.89, №9. P.5134–5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14
7. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Щукина Л.П. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте // Современные проблемы науки и образования. 2012. №6. С.206. URL: www.science-education.ru/106-7495 (дата обращения: 21.11.2019).
8. Нагорная В.Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении ее осложнений // Здоровье женщины. 2014. №1(87). С.103–109.
9. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Якутский медицинский журнал. 2009. №1(25). С.41–44.
10. Cooke D., Wiqvist N., Diczfalussy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy // Acta Endocrinol. 1967. Vol.56, №1. P.43–55. doi: 10.1530/acta.0.0560043
11. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.94–104. doi: 10.12737/20128
12. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия



сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132. №1. С.58–61.

13. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Care Med.* 2019. Vol.199. A6173. doi: 10.1164/ajrccmconference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A6173

## REFERENCES

1. Kilby M.D., Ville Y., Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy. *BMJ* 2019; 367: l6507. doi: 10.1136/bmj.l6507
2. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10:616. doi: 10.3389/fgene.2019.00616
3. Dolgushina N.V. Pathogenesis and prevention of placental insufficiency and fetal loss syndrome in pregnant women with viral infections: abstract of PhD (DSc) thesis. Moscow; 2009 (in Russian).
4. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
5. Schleiss M.R., Aronow B.J., Handwerger S. Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity. *Pediatr. Res.* 2007; 61(5Pt 1):565–571. doi:10.1203/pdr.0b013e318045be6d
6. Tabata T., Pettit M., Zydek M., Fang-Hoover J., Larocque N., Tsuge M., Gormley M., Kauvar L.M., Pereira L. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta. *J. Virol.* 2015; 89(9):5134–5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14
7. Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Schukina L.P. Prognostic markers of placental insufficiency in threatened abortion. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; (6):206. Available at: [www.science-education.ru/106-7495](http://www.science-education.ru/106-7495) (in Russian).
8. Nagornaya V.F. Endogenous progesterone and progestins in physiological pregnancy, prevention and treatment of its complications. *Zdorov'e zhenshchiny* 2014; (1):103–109 (in Russian).
9. Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal= Yakut Medical Journal* 2009; (1):41–44 (in Russian).
10. Cooke D., Wiqvist N., Diczfalussy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol.* 1967; 56(1):43–55. doi: 10.1530/acta.0.0560043
11. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of progesterone role (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya= Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):94–104 (in Russian). doi: 10.12737/20128
12. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61 (in Russian).
13. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Care Med.* 2019; 199:A6173. doi: 10.1164/ajrccmconference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A6173

### Информация об авторах:

**Инна Викторовна Довжикова**, 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: [dov\\_kova100@rambler.ru](mailto:dov_kova100@rambler.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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

### Author information:

**Inna V. Dovzhikova**, 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: [dov\\_kova100@rambler.ru](mailto:dov_kova100@rambler.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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**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

**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

*Поступила 02.12.2019  
Принята к печати 10.01.2020*

*Received December 02, 2019  
Accepted January 10, 2020*