УДК 576.31[611-018.2:618.36]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Н.Дорофиев

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить структурную организацию соединительной ткани стенки вены сосудов пуповины от серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование активности гликозаминогликанов в соединительной ткани сосудистой стенки вены и содержание эластазы в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 35 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа), и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Материалом для гистохимического исследования явились участки венозной стенки сосудов пуповины, прилежащих к плаценте. Активность гликозаминогликанов исследовали по Сиддону, содержание эластазы – методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В ходе исследования тканевых экстрактов пуповины выявлено увеличение иммуноферментных показателей эластазы в 1,3 раза ($p < 0,001$) в группе ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности. При гистохимическом исследовании тех же пуповин было установлено увеличение интенсивности реакции на кислые гликозаминогликаны, расположенных в субэндотелиальном слое, в межмышечных прослойках соединительной ткани, цитоплазме фибробластов и в гладкомышечных клетках внутреннего слоя мышц вены пуповины. При этом наиболее выраженная реакция на гликозаминогликаны выявлялась в коллагеновых волокнах субэндотелиального слоя вены пуповины. Кроме того выявлялись участки выраженной деструкции и десквамации эндотелиальных клеток. Соединительная ткань субэндотелиального слоя характеризовалась исчезновением извилистости коллагеновых волокон с признаками атрофии и уменьшением числа клеточных элементов в сосудистой стенке. **Заключение.** На основании полученных результатов исследования было показано, что обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности характеризуется увеличением энзиматической активности эластазы и продукции кислых гликозаминогликанов в соединительной ткани Вартова студня, что приводит к деструкции коллагеновых волокон и нарушению каркасности и эластичности сосудистой стенки вены пуповины.

Ключевые слова: эластаза, кислые гликозаминогликаны, соединительная ткань, вена пуповины, цитомегаловирусная инфекция.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE UMBILICAL CORD VASCULAR CONNECTIVE TISSUE IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

N.N.Dorofienko

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

SUMMARY. Aim. To study the structural organization of the connective tissue of the vein wall of the umbilical cord

Контактная информация

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший 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: dorofienko-nn@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior 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: dorofienko-nn@mail.ru

Для цитирования:

Дорофиев Н.Н. Структурная организация соединительной ткани сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 86–91 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

For citation:

Dorofienko N.N. Structural organization of the umbilical cord vascular connective tissue in cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):86–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

vessels from seropositive to cytomegalovirus (CMV) women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** There was done the study of the activity of glycosaminoglycans in the connective tissue of the vascular wall of the vein and the content of elastase in the umbilical cord homogenate obtained during childbirth at 38-39 weeks of pregnancy from 35 CMV-seropositive women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy (the main group), and from 32 CMV-seronegative women (the control group). The material for the histochemical study was the sections of the venous wall of the umbilical cord vessels adjacent to the placenta. The activity of glycosaminoglycans was studied by Steedman, the content of elastase was studied by enzyme immunoassay. **Results.** The study of umbilical cord tissue extracts revealed a 1.3-fold increase in immune enzyme elastase indices ($p < 0.001$) in the group of CMV-seropositive women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy. Histochemical examination of the same umbilical cords revealed an increase in the intensity of the reaction to acidic glycosaminoglycans located in the subendothelial layer, in the intermuscular layers of connective tissue, in the cytoplasm of fibroblasts and in the smooth muscle cells of the inner layer of the umbilical vein muscles. The most pronounced reaction to glycosaminoglycans was detected in the collagen fibers of the subendothelial layer of the umbilical vein. In addition, areas of pronounced destruction and desquamation of endothelial cells were detected. The connective tissue of the subendothelial layer was characterized by the disappearance of the tortuosity of collagen fibers with signs of atrophy and a decrease in the number of cell elements in the vascular wall. **Conclusion.** Based on the results of the study, it was shown that the exacerbation of CMV infection in the third trimester of pregnancy is characterized by an increase in the enzymatic activity of elastase and the production of acid glycosaminoglycans in the connective tissue of Wharton's jelly, which leads to the destruction of collagen fibers and disturbance of the framework and elasticity of the vascular wall of the umbilical vein.

Key words: elastase, acid glycosaminoglycans, connective tissue, umbilical vein, cytomegalovirus infection.

Как известно, артерии представляют собой кровеносные сосуды, имеющие интиму, медию, адвентицию, включающие клеточные и экстрацеллюлярные компоненты. К клеточным компонентам сосудов относятся: клетки эндотелия интимы; гладкие миоциты меди; фибробласты адвентиции; экстрацеллюлярные (внеклеточные) элементы матрикса артерий, которые представлены структурными белками (коллагенами I, III типов, эластином), протеогликанами и гликозаминогликанами, адгезивными и специализированными молекулами (фибронектином, ламином и др.) [1].

Эластаза является основной протеиназой полиморфноядерных лейкоцитов и освобождается из первичных гранул этих клеток в процессе их дегрануляции, она имеет нейтральный оптимум pH и оказывает разрушительное действие на биологические структуры. Протеиназы, в том числе и эластаза, как и активные формы кислорода, при свободнорадикальном окислении относятся к числу факторов деструкции. Если активные формы кислорода главным образом повреждают клеточные мембраны, то эластаза нейтрофилов разрушает внеклеточный матрикс легочной ткани и компоненты сосудистой стенки [2], а именно, коллагены III, VI и VIII генетических типов, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреинкининовой системы и комплемента [3].

Важным компонентом экстрацеллюлярных элементов матрикса сосудов являются гликозаминогликаны (кислые мукополисахариды, гиалуроновая кислота), которые принимают участие в клеточной пролиферации, миграции, дифференцировке, созревании структур [1].

Каждая ткань или орган имеют свой характерный набор гликозаминогликанов. В свободном виде последние практически не встречаются. Ковалентно связыва-

ясь с белком, они образуют протеогликаны и определяют их функции. Сульфатированные гликозаминогликаны входят в состав межклеточного вещества вместе с волокнами коллагена, эластина и гликопротеинами, а также являются структурными компонентами клетки (секреторных гранул), клеточных мембран и гликокаликса [4].

Гликозаминогликаны выполняют следующие функции: трофическая – регулируют транспорт воды, солей, аминокислот, липидов, метаболитов в бессосудистых бадитрофных тканях; структурная – обеспечивают правильную укладку тропоколлагена в фибриллах и фибрилл в волокнах коллагена, способствуя специфической структурной организации ткани; регуляторная – участвуют в физиологических и патологических процессах, за счет полианионной структуры сульфатированные гликозаминогликаны могут менять конформацию различных молекул, регулируя продукцию и активность цитокинов, созревание лейкоцитов и других клеток воспалительного ряда. Одним из наиболее важных регуляторных свойств гликозаминогликанов является способность подавлять действие клеточных ферментов, связываясь с их активными центрами и изменяя конформацию, а также способствуют пространственному распределению цитокинов и клеточных ферментов в тканях [5, 6].

Свободные сульфатированные гликозаминогликаны синтезируются при повреждении ткани и оказывают влияние на самые ранние этапы воспалительного процесса. Связывая частично продукты распада, образующиеся свободные кислородные радикалы и часть медиаторов, они также способны блокировать антигенные детерминанты, препятствуя развитию иммунных и аутоиммунных процессов. Все это тормозит интенсивность последующего каскада медиаторов воспаления и количество макрофагов в очаге, тем самым уменьшая воспалительную реакцию ткани на повреж-

дение [4–6].

Следовательно, гликозаминогликаны являются естественными компонентами любой ткани, и в зависимости от качественного и количественного их состава могут регулировать различные физиологические процессы.

Как известно, в формировании патологических процессов соединительной ткани участвуют одновременно как её волокнистая часть, так и межклеточное вещество, поскольку они имеют единый морфологический источник генеза – фибробласты. В нашем исследовании затронут вопрос о состоянии в стенке сосудов пуповины составных элементов соединительной ткани – коллагеновых волокон, гликозаминогликанов, и активности протеолитических ферментов при воспалительном процессе.

Цель исследования – изучить структурную организацию соединительной ткани стенки вены сосудов пуповины от серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Было проведено гистохимическое исследование распределения гликозаминогликанов в соединительной ткани сосудистой стенки вены и определение иммуноферментных показателей эластазы в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 35 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа).

Верификацию ЦМВ в крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для определения типоспецифических иммуноглобулинов (Ig) классов М и G и avidности IgG (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Материалом для морфологических и иммуноферментных исследований явились участки венозной стенки сосудов пуповины, прилежащих к плаценте. Для гистохимических исследований материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) [7]. Определение активности, кислых гликозаминогликанов проводили по методу Сидмена ализановым синим [8]. Просмотр готового материала осуществляли с помощью светового микроскопа MEIJI (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США).

Для получения гомогената участок пуповины с прилежащей веной срезался скальпелем небольшими пластинками площадью до 1-2 см и толщиной 1 мм. Кусочки ткани помещали в химические стаканы, содержащие 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. и подсушивали на фильтровальной бумаге. Ткань измельчали и гомогенизировали до однородной массы. Гомогенаты замораживали при -20°C в течение суток, затем размораживали и ис-

пользовали для дальнейшего анализа.

Содержание полиморфноядерной лейкоцитарной эластазы в гомогенате пуповины изучали методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов «Bender MedSystems, BMS 269CE PMN elastase ELISA» (Австрия).

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.

Вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому достоверность различий между группами определялось с помощью параметрического критерия (t) Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) $\pm$ среднее квадратичное отклонение (δ). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе морфологического исследования парафиновых срезов пуповин от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в третьем триместре беременности, в стенке вены выявлены отек, разволокнение и дистрофические изменения соединительной ткани коллагеновых и эластических волокон, в некоторых случаях с проявлениями признаков их атрофии (рис. 1А). Часто наблюдалось спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда с пристеночным скоплением эритроцитов (рис. 1Б). Кроме этого, в вене отмечались признаки неспецифического воспалительного процесса, в виде инфильтрации сосудистых оболочек сегментоядерными нейтрофилами и лимфоцитами, что могло свидетельствовать о васкулите [9].

При гистохимическом исследовании стенки вены пуповины у женщин в основной группе, установлено увеличение интенсивности реакции на кислые гликозаминогликаны в субэндотелиальном слое, межмышечных прослойках соединительной ткани, цитоплазме фибробластов и в гладкомышечных клетках внутреннего слоя мышц. При этом наиболее выраженная реакция выявлялась в коллагеновых волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое и прилежащем Варгановом студне (рис. 2).

Множественное увеличение количества кислых гликозаминогликанов позволяет говорить о повреждении соединительной ткани, что приводит к нарушению пространственной организации коллагена, ответственного за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибрилlogenеза. Кроме того, обнаруженные изменения в

содержании гликозаминогликанов вероятно явились следствием значительных повреждений тканевых структур в результате формирующегося окислительного стресса, который на фоне воспалительных реакций дестабилизировал репаративные процессы, трофическую и антиоксидантную функции в тканях венозного русла [3].

А

Б

Рис. 1. Вена пуповины. Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. А – стенка сосуда с признаками отека, разволокненности и дистрофическими изменениями в соединительной ткани коллагеновых и эластических волокон. Увеличение: 40×15 . Б – спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда с пристеночным скоплением эритроцитов. Увеличение: 40×15 .

А

Рис. 2. Вена пуповины. Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. Интенсивная реакция на кислые гликозаминогликаны в коллагеновых волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое и прилежащем Варгановом студне. Увеличение: 40×15 .

А

Б

Рис. 3. Вена пуповины. Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. А – нарушение извилистости волокон, происходит их раздвигание и появляются признаки атрофии, одновременно происходит уменьшение числа клеточных элементов в сосудистой стенке. Увеличение: 40×15 . Б – эндотелиальный монослой с признаками дегенеративно-деструктивных изменений в клетках. Увеличение: 40×15 .

В то же время имеется появление нейтрофилов и лимфоцитов в периваскулярной рыхлой соединительной ткани в сочетании с отеком и дезорганизацией волокнистых структур, что свидетельствует о развитии дисплазии тканевых компонентов сосудистой стенки вены. Подтверждением явилось увеличение продукции полиморфноядерными лейкоцитами эластазы, которая гидролизует компоненты соединительной ткани, коллагены III, VI и VIII генетических типов, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, вызывая деструкцию тканей и образование медиаторов воспаления [10, 11].

При оценке содержания в гомогенате вены пуповины полиморфноядерной лейкоцитарной эластазы у женщин с обострением ЦМВИ выявлено увеличение в 1,3 раза ее показателей ($19,20 \pm 1,0$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($14,70 \pm 0,8$ нг/мл; $p < 0,001$).

По всей вероятности это связано со значительным повышением активности проникновения в сосудистую стенку вены нейтрофилов и выбросом ими в окружающую среду оболочек вены ферментов, в частности, эластазы. Деструктивные процессы, происходящие в соединительной ткани субэндотелиального слоя и адвентиции в результате действия эластазы, характеризовались исчезновением резервной извилистости коллагеновых волокон, происходило их раздвигание с признаками атрофии и уменьшением числа клеточных элементов в сосудистой стенке [12, 13] (рис. 3А). На этом фоне, в эндотелиальном монослое венозных сосудов пуповины клетки в этих участках становятся дистрофически измененными и подвергаются разрушению и десквамации (рис. 3Б).

Кроме того, по мнению исследователей, повреждение сосудистой стенки пуповины может служить причиной поступления в амниотическую полость продуктов жизнедеятельности возбудителя и метаболитов из поврежденных вирусом тканей, способствуя развитию дистрофических и некротических изменений в амниоцитах, приводящих к их десквамации и появлению большого количества инфицированных клеток и

клеточных элементов в амниотической жидкости. Все это может приводить к серьезным осложнениям беременности, влияющим на состояние, как матери, так и плода [14]. Так, по результатам исследования представленных наблюдений следует предполагать развитие воспалительных процессов, вызывающих морфофункциональные нарушения не только сосудов пуповины, но и органов и систем плода, а также различных частей последа. Возможно также, что воспаление венозных сосудов пуповины в сочетании с цитотоксическим действием эластазы, накоплением гликозаминогликанов на фоне обострения ЦМВИ, является одним из ведущих звеньев в патогенезе эндотелиальной дисфункции, приводящей в последующем к нарушению циркуляции крови в сосудах и внутриутробной гипоксии плода.

Заключение

Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности вызывает развитие воспалительных процессов в соединительной ткани вены сосудов пуповины, что проявляется лейкоцитарной инфильтрацией стенки сосуда и отеком. В механизме развития регенеративно-деструктивных процессов в соединительной ткани вены пуповины лежит увеличение уровня эластазы и кислых гликозаминогликанов, что нарушает архитектуру сосудистой стенки и приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Указанные изменения создают предпосылки для нарушения локальной гемодинамики, уменьшения прочности сосудистой стенки, затруднения венозного тока крови и развития застойного полнокровия вены пуповины.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Поспелова Д.Ю. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. 2017. Т.12, №3. С.70–72.
2. Князькова Л.Г., Могутнова Т.А., Зыков И.С., Сидельников С.Г., Ломиворотов В.В. Нейтрофильная эластаза и ее ингибиторы при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009. №1. С.43–47.
3. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях: монография / под ред. Н.С.Парамоновой. Гродно: ГрГМУ, 2017. 132 с.
4. Тахчиди Е.Х., Горбунова К.С. Применение сульфатированных гликозаминогликанов в офтальмологии // Вестник Оренбургского государственного университета. 2012. Т.12, №148. С.201–204.
5. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Научно-практическая ревматология. 2000. Т.38, №2. С.46–55. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2000-1233>
6. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Freeze H.H., Stanlen P., Bertozzi C.R., Hart G.W., Etzler M.E. Essentials of Glycobiology. New York: Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. 420 p.

7. Луценко М.Т. Микроскопическая и гистологическая техника. Благовещенск, 1976. 118 с.
8. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.
9. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. №1. С.58–61.
10. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol.147, №4. P.975–981. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.975
11. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice // *Science*. 1997. Vol.277, №5334. P.2002–2004. doi: 10.1126/science.277.5334.2002
12. Щупакова А.Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е., Прудникова А.Р. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический маркер развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник ВГМУ. 2016. Т.15, №2. С.17–26.
13. Касимцев А.А., Никель В.В. Структурная организация паравасальной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения // Успехи современного естествознания. 2009. №7. С.68–70.
14. Павлова Н.Г. Интраамниальная инфекция в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки развития плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т.56, №S1. С.55–58.

REFERENCES

1. Todorov S.S., Sidorov R.V., Shchetko V.N., Shlyk I.F., Pospelova D.Yu. The role of cell-intercellular relations in the development of intimal hyperplasia in the internal thoracic artery. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im N.I. Pirogova*. 2017; 12(3):70–72 (in Russian).
2. Kniazkova L.G., Mogutnova T.A., Zykov I.S., Sidelnikov S.G., Lomivorotov V.V. Neutrophilic elastase and its inhibitors when performing myocardial revascularization under extracorporeal circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya (Circulation Pathology and Cardiac Surgery)* 2009; (1):43–47 (in Russian).
3. Paramonova N.S. editor. The state of the elastase-inhibitory system in children is normal and in certain pathological conditions. Grodno: GrGMU, 2017 (in Russian).
4. Takhchidi E.Kh., Gorbunova K.S. Applying sulfated glycosaminoglycans in ophthalmology. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta* 2012; 12(148):201–204 (in Russian).
5. Panasyuk A.F., Larionov E.V. Hondroitin sulfates and their role in metabolism of chondrocytes and intercellular matrix of cartilage tissue. *Rheumatology Science and Practice* 2000; 38(2):46–55 (in Russian).
6. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Freeze H.H., Stanlen P., Bertozzi C.R., Hart G.W., Etzler M.E., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. New York: Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
7. Lutsenko M.T. Microscopic and histological technique. Blagoveshchensk; 1976 (in Russian).
8. Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. The basic of histology with histological technique. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
9. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; (1):58–61 (in Russian).
10. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147(4):975–981. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.975
11. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice // *Science* 1997; 277(5334):2002–2004. doi: 10.1126/science.277.5334.2002
12. Shchupakova A.N., Okulich V.K., Belyaeva L.E., Prudnikov A.R. Proteolytic activity of neutrophilic elastase as a prognostic factor of cardiovascular diseases development. *Vestnik VGMU* 2016; 15(2):17–26 (in Russian).
13. Kasimtshev A.A., Nikel' V.V. Structural organization of paravascular tissue of intraorgan blood vessels of the pulmonary circulation. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2009; (7):68–70 (in Russian).
14. Pavlova N.G. Intraamniar infection in the pathogenesis of placental insufficiency and fetal growth retardation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2007; 56(S1):55–58 (in Russian).

Информация об авторах:

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший 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: dorofienko-nn@mail.ru

Author information:

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior 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: dorofienkonn@mail.ru

Поступила 19.02.2020
Принята к печати 27.02.2020

Received February 19, 2020
Accepted February 27, 2020