

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССОРА FTY-720 НА КОАГУЛЯЦИОННУЮ, НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Уракова М.А., Капустин И.В., Плеханова Е.С., Пахмутова П.А.,
Шайхуллин А.А., Шараев Д.В., Брындина И.Г.

ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск,
Россия

Резюме. Антифосфолипидный синдром (АФС) является системной приобретенной аутоиммунной тромбофилией, приводящей к нарушению нереспираторных функций легких вследствие циркуляции антифосфолипидных антител, смещающих баланс между коагуляционным звеном гемостаза и противосвертывающей системой в сторону гиперкоагуляции. В приведенном исследовании рассматривается модулирующее действие препарата FTY-720 на водный баланс, коагуляционную и нитроксидагическую активность легких в условиях экспериментального АФС. Функциональная активность FTY-720 во многом обусловлена его способностью связываться с S1P-рецепторами и блокировать сигнальные пути, опосредованные взаимодействием медиатора сфингозин-1-фосфата с ними. Основным эффектом FTY-720 является иммуносупрессия, которая развивается в результате рецепторного взаимодействия препарата преимущественно с S1P1-рецепторами, что приводит к задержке аутореактивных лимфоцитов в лимфатических узлах и препятствует дальнейшему распространению воспаления и повреждения. Опыты проводились на 85 крысах-самцах, разделенных на группы следующим образом: 1-й группе животных (n = 30) для моделирования АФС вводился кардиолипиновый антиген через день в течение трех недель; крысам 2-й группы (n = 25), которые послужили контролем, аналогичным образом вводили 0,9%-ный раствор NaCl; оставшимся животным (n = 30) сочетали моделирование АФС и введение FTY-720. Спустя 3 недели осуществлялся забор артериальной (арт) и венозной (вен) крови, в которой с помощью гемокоагулометра CGL 2110 Solar определяли АЧТВ

Адрес для переписки:

Уракова Мария Анатольевна
ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия»
426056, Россия, г. Ижевск ул. Коммунаров, 281.
Тел.: 8 (951) 210-22-07.
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Address for correspondence:

Maria A. Urakova
Izhevsk State Medical Academy
281 Kommunarov St
Izhevsk
426056 Russian Federation
Phone: +7 (951) 210-22-07.
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Уракова, И.В. Капустин, Е.С. Плеханова, П.А. Пахмутова, А.А. Шайхуллин, Д.В. Шараев, И.Г. Брындина «Влияние иммуносупрессора FTY-720 на коагуляционную, нитроксидагическую активность и водный баланс легких при экспериментальном антифосфолипидном синдроме» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 795-800. doi: 10.46235/1028-7221-16771-TEO

© Уракова М.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.A. Urakova, I.V. Kapustin, E.S. Plekhanova, P.A. Pakhmutova, A.A. Shaykhullin, D.V. Sharaev, I.G. Bryndina "The effect of immunosuppressive agent FTY-720 on coagulation, nitroxidergic lung activity and water balance in experimental antiphospholipid syndrome", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 795-800. doi: 10.46235/1028-7221-16771-TEO

© Urakova M.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16771-TEO

и ПВ, рассчитывали соответствующие коэффициенты АЧТВ вен/арт, ПВ вен/арт. Оценка нитрокси-дергической активности производилась по содержанию плазменного NO и NO бронхоальвеолярных смывов, полученных путем лаважа после извлечения бронхолегочного комплекса у наркотизированных животных («Золетил», 0,5 мг/кг). Для изучения водного баланса легких измерялась масса влажных и высушенных легких, определялась общая, экстра- и интраваскулярная жидкость легких. При АФС наблюдалось увеличение АЧТВ и ПВ артериальной и венозной крови, возрастание уровня NO в бронхоальвеолярных смывах на фоне ухудшения нитрокси-дергической активности легких – снижался коэффициент NO вен/арт. Наблюдалось положительное влияние FTY-720 на восстановление нереспираторных функций легких при АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, водный баланс легких, иммуносупрессор FTY-720, коагуляционный гемостаз, оксид азота, нереспираторные функции легких

THE EFFECT OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT FTY-720 ON COAGULATION, NITROXIDERGIC LUNG ACTIVITY AND WATER BALANCE IN EXPERIMENTAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Urakova M.A., Kapustin I.V., Plekhanova E.S., Pakhmutova P.A., Shaykhullin A.A., Sharaev D.V., Bryndina I.G.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic acquired autoimmune thrombophilia that leads to impaired non-respiratory lung functions due to the circulation of antiphospholipid antibodies, shifting the balance between the coagulation link of hemostasis and the anti-coagulation system towards hypercoagulation. The research examines the modulating effect of FTY-720 on the water balance, coagulation and NO-activity of the lungs under conditions of experimental APS. The functional activity of FTY-720 is largely due to its ability to bind to S1P1 receptors and block signaling pathways mediated by the interaction of the mediator sphingosine-1-phosphate with them. The main effect of FTY-720 is immunosuppression, which develops as a result of the drug's receptor interaction predominantly with S1P1 receptors, resulting in the retention of autoreactive lymphocytes in lymph nodes, and prevents further spread of inflammation and damage. The experiments were conducted on 85 male rats, divided into groups as follows: The first group of animals (n = 30) was injected with cardiolipin antigen every other day for three weeks for APS modeling; the rats of the second group (n = 25), which served as a control group, were similarly injected with 0.9% NaCl; APS modeling and FTY-720 injection were combined on the remaining animals (n = 30). Three weeks later, arterial (art) and venous (ven) blood was taken, in which APTT and PT were determined using a hemocoagulometer CGL 2110 "Solar" and the corresponding coefficients of APPT of ven/art, PT of ven/art were calculated. NO-activity was assessed by the content of plasma NO and NO bronchoalveolar lavage obtained by washing the extraction of the bronchopulmonary complex in anesthetized animals. To study the water balance of the lungs, the mass of moist and dried lungs was measured, were determined the total, extra- and intravascular fluid of the lungs. In APS, an increase in APTT and PT of arterial and venous blood was observed, an increase in the level of NO in bronchoalveolar lavages against the background of worsening nitroxidergic activity of the lungs – the NO index of ven/art decreased. There was a positive effect of FTY-720 on the restoration of non-respiratory lung functions in APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome, lung water balance, immunosuppressive agent FTY-720, coagulation hemostasis, nitric oxide, non-respiratory lung functions

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системное иммунопатологическое состояние, основу которого составляет взаимодействие аутоантител с анионными фосфолипидами и ассоциированными с ними гликопротеинами, обуславливающее возникновение гиперкоагуляции и невоспалительной тромботической васкулопатии.

Особое внимание уделяется нарушениям в легочной системе, возникающим в условиях АФС: несмотря на то, что наиболее частым проявлением данного синдрома является тромбоэмболия легочной артерии [2], спектр морфофункциональных изменений очень variabelен и может затрагивать не только респираторные, но и нереспираторные функции легких. Изучение последних представляется крайне важным, поскольку через метаболизм биологически активных веществ легкие принимают непосредственное участие в регуляции системы гемостаза – снижают коагуляционный потенциал крови. Так, показано нарушение метаболической активности легких при ряде аутоиммунных патологий, в том числе АФС [3, 4, 5]. Полиэтиологичность, сложность верификации и системный характер заболевания диктуют необходимость дальнейшего более детального изучения патогенетических механизмов возникновения АФС, а также разработки новых методов этиотропной и патогенетической терапии.

Научный интерес со стороны исследователей вызывает иммуносупрессор FTY-720 – вещество лизофосфолипидной природы, являющееся антагонистом сфингозин-1-фосфатных рецепторов. Имеются литературные данные об оказании FTY-720 модулирующего действия на нереспираторные функции легких при моделировании рассеянного склероза [4]. Тем не менее действия FTY-720 на легкие при АФС до конца не изучены.

Целью исследования стало изучение влияния иммуносупрессора FTY-720 на коагуляционную, нитроксидергическую активность и водный обмен легких при моделировании АФС в эксперименте.

Материалы и методы

Для проведения экспериментальной работы были отобраны половозрелые самцы белых крыс массой 180–250 г, в количестве 85 особей. Практические исследования на крысах проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, ис-

пользуемыми в научных целях, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией.

В рамках эксперимента подопытные крысы были разделены на три группы. Моделирование АФС у первой группы животных ($n = 30$) осуществлялось путем внутривенного введения кардиолипидного антигена в дозировке 0,2–0,4 мг на крысу через день в течение трех недель [14]. В качестве контроля использовали животных ($n = 25$), которым вводился изотонический раствор хлорида натрия (0,9% NaCl) по аналогичной схеме. Остальным крысам ($n = 30$) после трехнедельного формирования АФС однократно инъецировали FTY-720, дозировкой 1 мг/кг массы тела [13].

У наркотизированных животных («Золетил», 0,5 мг/кг) забирали бронхоальвеолярные смывы, в которых исследовали содержание NO БАС с помощью реактива Грисса [7]. Также для определения показателей АЧТВ, ПВ и для расчета соответствующих коэффициентов у крыс забиралась кровь из полостей правого и левого желудочка, из которой впоследствии была получена плазма артериальной и венозной крови. Исследования проводились с помощью гемокоагулометра CGL 2110 Solar. Процедуру забора крови из желудочков также проводили и с целью оценки нитроксидергической активности легких. В крови определяли содержание NO, также впоследствии производили расчет коэффициента NO арт/вен [7, 10]. Водный баланс легких оценивали по массе влажных и высушенных легких, уровню гемоглобина крови и легочной ткани: рассчитывалось кровенаполнение легких, количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости [6].

Обработка статистических данных выполнена на основе пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 22.

Результаты и обсуждение

Достоверно известно, что легкие играют немаловажную роль в поддержании жидкого состояния крови посредством метаболизма БАВ (простагландинов, тромбоксана А2 и др.), синтеза факторов противосвертывающей и фибринолитической систем [1]. Кроме того, имеются сведения об участии легких в регуляции активности калликреин-кининовой системы. Именно поэтому легкие стоит рассматривать как своеобразный коагулолитический фильтр, при прохождении через который снижается тромбогенность крови [1].

Данная закономерность в условиях нашего эксперимента подтверждалась превалированием коагуляционных показателей крови (до легких) над соответствующими параметрами (после

легких) в контрольной группе животных. Так, у контрольных животных коагуляционный показатель внутреннего механизма гемостаза венозной крови составил $26,81 \pm 0,84$ с, что было достоверно ниже аналогичного параметра артериальной крови — $34,9 \pm 0,9$ с ($p < 0,001$). В это же время наблюдалось удлинение времени коагуляционного показателя внешнего механизма свертывания артериальной крови до $20,98 \pm 0,89$ с по сравнению с таковым в венозной крови — $14,97 \pm 0,85$ с ($p < 0,001$).

При проведении экспериментального исследования было отмечено, что АФС вызывал повышение показателей коагуляционного гемостаза по сравнению с контролем: значительно возрастали значения АЧТВ арт до $158,80 \pm 4,53$ с ($p < 0,001$), АЧТВ вен — до $175,34 \pm 5,82$ с ($p < 0,001$), ПВ арт — до $83,92 \pm 2,17$ с ($p < 0,001$) и ПВ вен — до $77,84 \pm 2,19$ с ($p < 0,001$).

Установленное нами увеличение показателей АЧТВ и ПВ при АФС носит парадоксальный характер: несмотря на то, что доминирующим клиническим проявлением синдрома являются множественные тромбозы, время фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов значительно удлиняется. Например, при изучении внутренних механизмов коагуляционного гемостаза данное явление объясняется ингибированием антифосфолипидными антителами кефалина, который является активатором процессов свертывания при определении АЧТВ.

Исследование коагуляционной легочной активности обнаруживало, что коэффициент АЧТВ вен/арт при экспериментальном АФС увеличивался до $1,1 \pm 0,05$ усл. ед. вместо $0,77 \pm 0,07$ в контроле ($p < 0,01$). Аналогичные тенденции прослеживались при определении ПВ вен/арт — наблюдалось возрастание коэффициента с $0,71 \pm 0,06$ усл. ед. у контрольных животных до $0,93 \pm 0,04$ усл. ед. при аутоиммунном синдроме ($p < 0,01$).

Введение FTY-720 оказывало корректирующее влияние на показатели коагуляционного гемостаза, измененные при аутоиммунной патологии. Так, АЧТВ вен укорачивалось до $102 \pm 6,31$ с, АЧТВ арт — до $109,3 \pm 5,1$ с, ПВ вен — до $46,5 \pm 3,1$ с и ПВ арт до $57,7 \pm 3,2$ с при сочетании АФС с иммуносупрессором ($p < 0,001$). Наряду с этим, снижение коэффициентов АЧТВ вен/арт до $0,93 \pm 0,05$ усл. ед. и ПВ вен/арт до $0,8 \pm 0,07$ усл. ед. ($p < 0,05$) характеризовало компенсацию нарушения гемостазрегулирующей функции легких.

Изучение содержания NO в бронхоальвеолярных смывах выявило прирост NO до $5,95 \pm 0,18$ мкмоль/л против $3,04 \pm 0,14$ в контроле.

Содержание NO артериальной и венозной крови при АФС возрастало с $47,00 \pm 1,55$ до $77,43 \pm 1,48$ и с $33,21 \pm 0,92$ до $68,07 \pm 0,95$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Коэффициент NO вен/арт аналогичным образом повышался с $1,43 \pm 0,04$ до $1,14 \pm 0,01$ усл. ед. ($p < 0,001$), что свидетельствовало о нарушении нитроксидагической активности легких.

Введение FTY-720 при моделировании АФС восстанавливало показатели нитроксидагической активности легких в сравнении с данными, полученными без его участия: концентрация NO в венозном секторе крови уменьшалась до 37,4, а в артериальном секторе — до 52,3 мкмоль/л. Коэффициент NO вен/арт также снижался и был равен 0,71 усл. ед.

В ходе исследования водного баланса легких при экспериментальном АФС отмечалось увеличение общей, экстра- и интраваскулярной жидкости легких с $111,02 \pm 3,14$ до $141,46 \pm 2,21$, с $101,5 \pm 2,99$ до $126,87 \pm 2,24$ и с $10,47 \pm 0,89$ до $14,93 \pm 0,86\%$ к м сердца соответственно ($p < 0,001$). Кровенаполнение органа у животных с патологией в свою очередь возрастало до $17,99 \pm 1,04$ против $12,77 \pm 1,55\%$ к м сердца в контроле ($p < 0,05$). Введение FTY-720 уменьшало кровенаполнение легких до контрольных величин — $14,27 \pm 1,41$ и восстанавливало содержание общей жидкости до $117,87 \pm 4,79$, экстраваскулярной — до $105,49 \pm 4,52$, а интраваскулярной — до $11,85 \pm 0,97$ ($p > 0,05$).

FTY-720 представляет собой иммуносупрессор лизофосфолипидной природы, являющийся лигандом сфингозин-1-фосфатных рецепторов иммунокомпетентных клеток. Иммуносупрессивное действие FTY-720 заключается в том, что он индуцирует интернализацию и деградацию сфингозин-1-фосфатных рецепторов, а следовательно, ограничивает выход лимфоцитов из лимфатических узлов по градиенту концентрации сфингозин-1-фосфата [8, 13]. Более того, имеются данные о стимулирующем влиянии рассматриваемого препарата на синтез В-лимфоцитами противовоспалительного IL-10 [8].

Можно предполагать, что ограничение степени нарушения нереспираторных функций во многом обусловлено именно иммуносупрессивным влиянием FTY-720, поскольку АФС представляет собой системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат нарушения иммунного гомеостаза.

В научной литературе также описано взаимодействие FTY-720 с сфингозин-1-фосфатными рецепторами 1-го и 3-го типов, ответственное за тонус периферических сосудов и за регуляцию

функций эндотелиального барьера путем ремоделирования цитоскелета и оказания модулирующего воздействия на межклеточные контакты [9, 11]. Это предполагает, что препарат может оказывать прямое влияние на сосудистую проницаемость и, снижая ее, приводить к нормализации показателей водного баланса в легких, полученные при моделировании АФС.

Заключение

Таким образом, при АФС значительно снижается нитроксидергическая активность легких, возрастают показатели коагуляционной активности и нарушается водный баланс легких. Введение FTY-720 нормализует данные нереспираторные функции легких в условиях моделирования этой аутоиммунной патологии.

Список литературы / References

1. Лысенков С.П., Тель Л.З. Нереспираторные функции легких: монография. Майкоп – Ижевск: Пермяков С.А., 2014. 130 с. [Lysenkov S.P., Tel L.Z. Non-respiratory functions of the lungs: monograph]. Майкоп – Izhevsk: Permyakov S.A., 2014. 130 p.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004. 424 с. [Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra, 2004. 424 p.
3. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность легких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите // Патогенез, 2020. Т. 18, № 4. С. 43-48. [Urakova M.A., Bryndina I.G. The influence of fingolimod on surfactant and hemostasis-regulating activity of the lung in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Patogenez = Pathogenesis*, 2020, Vol. 18, no. 4, pp. 43-48. (In Russ.)]
4. Уракова М.А., Брындина И.Г. Метаболическая активность и водный баланс легких при моделировании аутоиммунной патологии у крыс // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология, 2013. № 29. С. 272-276. [Urakova M.A., Bryndina I.G. Metabolic activity and water balance of lungs in modeling of autoimmune pathology in rats. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya = Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology*, 2013, no. 29, pp. 272-276. (In Russ.)]
5. Уракова М.А. Метаболические функции и водный баланс легких при экспериментальном антифосфолипидном синдроме // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2012. Т. 39, № 2. С. 66. [Urakova M.A. Metabolic activity and water balance of lung in experimental antiphospholipid syndrome. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic*, 2012, Vol. 39, no. 2, p. 66. (In Russ.)]
6. Уракова М.А. Негазообменные функции легких при экспериментальном алкоголизме и его сочетании с черепно-мозговой травмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2020. № 78. С. 104-109. [Urakova M.A. Negazo-exchange functions of the lungs in experimental alcoholism and its combination with craniocerebral trauma. *Vyulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2020, no. 78, pp. 104-109. (In Russ.)]
7. Чеботарева А.А., Комаревцева И.А., Юсуф Р.М.С., Черных Ю.А., Вишницкая И.А., Комаревцева Е.В., Постернак Д.Г., Серегина Н.М., Журба А.А., Морару-Бурлеску Р.П., Чередниченко Р.В., Тертычная-Телюк С.В., Яковлева Т.П., Кравцова Ю.В., Симиненко К.А. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках // Человек и его здоровье, 2016. № 2. С. 90-95. [Chebotareva A.A., Komarevtseva I.A., Yusuf R.M.S., Chernykh Yu.A., Vishnitskaya I.A., Komarevtseva E.V., Posternak D.G., Seregina N.M., Zhurba A.A., Moraru-Burlescu R.P., Cherednichenko R.V., Tertychnaya-Telyuk S.V., Yakovleva T.P., Kravtsova Yu.V., Siminenko K.A. Metabolites of nitric oxide in tissues, blood serum, mononuclear and mesenchymal stem cells. *Chelovek i ego zdorovye = Man and His Health*, 2016, no. 2, pp. 90-95. (In Russ.)]
8. Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Данилычева И.В. Сфингозин-1-фосфат сигнальная система и инновационный механизм действия финголимода в терапии рассеянного склероза: обзор зарубежной литературы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски, 2012. Т. 112, № 2. С. 9397. [Shmyrev V.I., Kryzhanovski S.M., Danilycheva I.V. Sphingosine-1-phosphate signaling system and the innovative mechanism of action of fingolimod in treatment of multiple sclerosis: review of foreign literature. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, Vol. 112, no. 2, pp. 9397. (In Russ.)]
9. Camm J., Hla T., Bakshi R.. Cardiacandvascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. *Am. Heart J.*, 2014, Vol. 168, no. 5, pp. 632-644.
10. Ehrhart I.C., Zou L., Theodorakis M.J. Effect of nitrite on endothelial function in isolated lung. *Gen Pharmacol.*, 2000, Vol. 34, no. 6, pp. 401-408.
11. Fu Y., Zhang N., Ren L. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 51, pp. 18315-18320.

12. Kitamura Y., Nomura M., Shima H. Acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome following subarachnoid. *Neurol. Med. Chir.*, 2010, Vol. 50, pp. 456-460.
13. Mao-Draayer Y., Sarazin J., Fox D. The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Clin Immunol.*, 2017, Vol. 175, pp. 10-15.
14. Nomura H., Hirashima Y., Endo S. Anticardiolipin antibody aggravates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke*, 1998, Vol. 29, no. 5, pp. 1014-1018.

Авторы:

Уракова М.А. — д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Капустин И.В. — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Плеханова Е.С. — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Пахмутова П.А. — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Шайхуллин А.А. — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Шараев Д.В. — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Брындина И.Г. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Россия

Authors:

Urakova M.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Pathology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Kapustin I.V., 3rd year Student, Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Plekhanova E.S., 3rd year Student, Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Pakhmutova P.A., 3rd year Student, Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Shaykhullin A.A., 3rd year Student, Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Sharaev D.V., 3rd year Student, Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Bryndina I.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Поступила 30.03.2024

Отправлена на доработку 01.04.2024

Принята к печати 26.04.2024

Received 30.03.2024

Revision received 01.04.2024

Accepted 26.04.2024