

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА НЕЙРОТРАНСМИССИИ ДОФАМИНА НА СУРФАКТАНТНУЮ СИСТЕМУ ЛЕГКИХ

М. Р. Тимофеева, С. А. Лукина

Проведено исследование метаболизма легочного сурфактанта на крысах-самцах с многократным введением в боковую желудочек мозга допамина и системным введением галоперидола. Установлено, что дисфункция дофаминергической системы вызывает ухудшение поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол с разнонаправленными изменениями фосфолипидов сурфактанта. Церебровентрикулярное введение допамина сопровождалось повышением фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, а селективная блокада D₂-рецепторов – уменьшением фосфолипидов, фосфатидилхолина и накоплением лизофосфатидилхолина в условиях активации фосфолипазного гидролиза и интенсификации перекисного окисления липидов в легочной ткани. Результаты свидетельствуют о формировании сурфактантопатии при дисбалансе нейротрансмиссии дофамина.

Ключевые слова: дофамин, галоперидол, сурфактант, перекисное окисление липидов.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной нейропатологии является неуклонный рост в структуре заболеваемости нейродегенеративной патологии и нервно-психических расстройств, основным звеном патогенеза которых является нарушение нейротрансмиссии дофамина. В частности, значительная часть пула нигростриатных нейронов претерпевает дегенерацию при болезни Паркинсона [1]. Субкортикальная гиперактивность дофаминергической системы в области D₂-рецепторов обуславливает возникновение шизоаффективных расстройств, которые корректируются нейрореплетиками [2]. Считается, что антипсихотическое действие одного из них – галоперидола, связано с блокадой дофаминовых рецепторов лимбических структур мозга, тогда как двигательные проявления экстрапирамидной недостаточности обусловлены ингибированием D₂-рецепторов нигростриатных нейронов.

Особенностью организации дофаминергической системы является тот факт, что на нейрхимическом уровне она обеспечивает тесное взаимодействие между структурами «моторной» и «лимбической» систем мозга, опосредованное действием дофамина как нейромедиатора нигростриатного и мезокортиколимбического тракта [3]. Действие дофамина реализуется через метаболитные рецепторы D₁- и D₂-типа, которые широко представлены с дифференцированной плотностью распределения на структурах неокортекса, стриатума, черной субстанции, гипоталамуса, гиппокамп, таламуса, амигдалы [4–6]. Использование методов иммуногистохимии позволило установить экспрессию D₁- и D₂-дофаминовых рецепторов в респираторном тракте, в том числе на альвеолоцитах I типа, афферентных волокнах блуждающего нерва, макрофагах [7–8]. В гладких мышцах дыхательных путей и симпатических сплетениях

DOPAMINE NEUROTRANSMISSION DISBALANCE INFLUENCE ON LUNGS SURFACTANT SYSTEM

M. R. Timofeeva, S. A. Lukina

The research of the pulmonary surfactant metabolism in male rats with repeated administration of dopamine into the lateral ventricle and systemic administration of haloperidol has been made. It has been established that the dysfunction of the dopaminergic system causes a decrement of the surface activity of the lining complex of the alveoles with multidirectional changes in the phospholipids of the surfactant. Cerebroventricular dopamine administration has been accompanied by an increase in phospholipids due to lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and the selective blockade of D₂ receptors by the reduction of phospholipids, phosphatidylcholine and accumulation of lysophosphatidylcholine under conditions of the activation of phospholipase hydrolysis and the intensification of lipid acidification in lung tissue. The results indicate the formation of surfactantopathy in the imbalance of neurotransmission of dopamine.

Keywords: dopamine, haloperidol, surfactant, lipid acidification.

легочной артерии преимущественно локализованы D_2 -рецепторы, D_1 -, D_2 -, D_4 - и D_5 -подтипы рецепторов участвуют в модуляции реакций тонуса легочной артерии [9].

Как известно, дисбаланс активности D_1 - и D_2 -рецепторов при болезни Паркинсона сопровождается не только локомоторными расстройствами, но и выступает причиной нарушений когнитивных функций и механизмов нейроэндокринной регуляции, что проявляется изменениями в системе внешнего дыхания [10]. Имеющиеся экспериментальные данные также свидетельствуют об участии дофаминергических механизмов в деятельности паттерноформирующих структур дыхательного центра и нарушении респираторного ритмогенеза при дисфункции дофаминергической системы [11–12]. В многочисленных работах показано, что наряду с нарушением регуляции дыхания эффективность вентиляции во многом определяется состоянием легочного сурфактанта. Наряду с выполнением антиателектатической функции сурфактант участвует в диффузии газов через аэрогематический барьер, регулирует процессы трансудации жидкости и скорость испарения воды с границы раздела фаз, обладает защитными, антирадикальными и иммуномодулирующими свойствами. Особый интерес к сурфактанту обусловлен определением его значения в патогенезе ателектаза легкого, пневмонии, туберкулеза, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома [13–15]. Доказано развитие сурфактантопатии в условиях дисфункции лимбико-диэнцефальных структур и черной субстанции мозга [16]. Раскрытие роли нейротрансмиссии дофамина в патогенезе расстройств легочного сурфактанта имеет решающее значение как для формирования современных представлений о системных механизмах развития дизрегуляторных пневмопатий, так и для разработки новых терапевтических подходов к коррекции дыхательной недостаточности в генезе заболеваний, обусловленных дисфункцией дофаминергической системы.

Цель работы – оценка метаболизма липидов сурфактанта при моделировании дисбаланса нейротрансмиссии дофамина посредством церебровентрикулярного введения допамина и системного введения галоперидола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на нелинейных крысах-самцах в соответствии с международным этическим кодексом, изложенным в Директиве 63/2010/EU Европейского парламента. Наркотизированным животным первой группы ($n = 9$) в ходе операции вживляли канюли в боковой желудочек мозга по стереотаксическим координатам атласа мозга крыс G. Paxinos и соавт. (1998): $P = 0,8$; $L = 1,5$; $V = 3,6$. Микроинъекции свежеприготовленного раствора допамина (Doramine, Биохимик, Россия) в дозе $1,6 \text{ мкМ}$ в 5 мкл изотонического раствора натрия хлорида выполняли через день в течение трех недель с помощью автоматического пипеточного дозатора со скоростью 1 мкл/мин . При введении дофаминомиметика крыс тестировали по методике «открытое поле» в динамике эксперимента. Контролем служили ложнопериорированные крысы, которым церебровентрикулярно вводили

эквивалентный объем изотонического раствора хлорида натрия ($n = 11$). После выполнения экспериментов проводили гистологический контроль локализации канюль.

Двигательная активность опытных крыс, тестируемых в «открытом поле», изменялась разнонаправлено: число спонтанных локомоций увеличивалось в течение первых двух недель экспериментального периода ($p < 0,01$) при дальнейшем угнетении поведенческой активности ($p < 0,01$), что мы расценивали как проявление дисфункции дофаминергической системы мозга.

Во второй группе ($n = 14$) крысам вводили раствор галоперидола (Гедеон Рихтер, Венгрия), селективного блокатора дофаминовых D_2 -рецепторов: $0,5 \text{ мг/кг}$, ежедневно, внутривентрикулярно, в течение двух недель. Экспериментальных животных тестировали через час после введения нейролептика, оценивая длительность нахождения крысы в статическом положении с удержанием передних лап на горизонтальной перекладине. Тестирование показало, что при введении галоперидола у крыс развивалась мышечная ригидность: средняя продолжительность нейролептической катаlepsии составила в 1-е сутки $55 \pm 7 \text{ сек}$, на 7-е сутки – $210 \pm 10 \text{ сек}$ и 14-е сутки – $260 \pm 8 \text{ сек}$. Контрольным животным ($n = 12$) вводили внутривентрикулярно $0,9 \%$ -й раствор натрия хлорида. В группах контроля изменений локомоторной активности у животных не наблюдали.

После окончания экспериментальных воздействий получали бронхоальвеолярные смывы, промывая легкие изотоническим раствором натрия хлорида, и биофизическим методом Вильгельми – Лэнгмюра определяли поверхностную активность монослоя сурфактанта в цикле сжатия-растяжения пленки по минимальному и максимальному поверхностному натяжению с расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements [13]. Метаболизм липидов сурфактанта оценивали по содержанию фосфолипидов и холестерина в смывах [17], фракционной составу липидов [18], активности фосфолипазы [19]. Липиды экстрагировали смесью Блора с последующей ее отгонкой для выделения общих фосфолипидов или реактивом Фолча для анализа их фракций. Фракционирование фосфолипидов проводили методом тонкослойной хроматографии в стеклянных камерах в системе растворителей: хлороформ – метанол – уксусная кислота – вода ($60:50:1:4$) на пластинах с УФ-индикатором (Merck, Германия). Хроматограммы проявляли парами кристаллического йода в эксикаторе и далее выполняли их сканирование на денситометре «Сорбфил» (Россия). Обработку денситограмм проводили на базе программного обеспечения «Sorbfil TLC Video-densitometer». Количество холестерина определяли энзиматическим колориметрическим методом (диагностикум Холестерин-11/21/31-Витал, СПб). Об интенсивности свободнорадикальных процессов судили по содержанию малонового диальдегида (МДА, диагностикум ТБК АГАТ, «Агат-Мед», Москва) и активности каталазы в легочной ткани [20]. Статистический анализ выполнен на основе программы SPSS 19 [21]. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Сравнение параметров проводили непараметрическим критерием U Манна – Уитни. Взаимосвязь

между показателями устанавливали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (r_s). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q_1 – Q_3). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что при многократном введении допамина в боковой желудочек мозга в составе сурфактанта увеличилось количество общих фосфолипидов ($p = 0,03$), а содержание холестерина уменьшилось ($p = 0,03$), (см. таблицу 1).

Таблица 1

Показатели сурфактантной системы, про- и антиоксидантной активности легких при дисфункции дофаминергической системы

Показатели	Введение допамина в боковой желудочек мозга		Системное введение галоперидола		
	Контроль (n = 11) Median (Q_1 – Q_3)	Опыт (n = 9) Median (Q_1 – Q_3)	Контроль (n = 12) Median (Q_1 – Q_3)	Опыт (n = 14) Median (Q_1 – Q_3)	
Фосфолипиды, мкмоль/г	161,04 (138,5–175,1)	204,84 (169,5–227,3)*	156,0 (150,3–171,3)	59,48 (37,1–83,4)**	
Фракции альвеолярных фосфолипидов	ФХ, мкмоль/г	77,62 (70,3–88,1)	47,72 (45,8–68,2)*	77,96 (73,3–82,9)	3,71 (3,4–3,96)**
	ЛизоФХ, мкмоль/г	2,70 (1,97–3,13)	13,72 (12,6–14,8)**	2,73 (2,04–3,13)	35,50 (29,6–36,7)**
	Сф, мкмоль/г	16,96 (10,5–17,7)	6,76 (6,2–9,4)**	16,38 (10,9–17,2)	5,32 (5,30–9,10)**
	ФЭА, мкмоль/г	16,62 (14,1–20,61)	31,13 (29,0–40,5)*	16,15 (14,0–21,8)	1,77 (1,2–2,96)**
	ФС, мкмоль/г	13,73 (9,6–14,8)	24,78 (21,5–25,4)**	13,26 (12,5–14,04)	3,46 (3,4–3,6)**
	ФИ, мкмоль/г	17,77 (16,5–19,7)	43,01 (33,1–43,3)**	17,94 (17,7–0,3)	10,02 (9,9–10,1)**
	ФК, мкмоль/г	5,57 (5,4–5,7)	22,94 (18,8–27,0)**	5,38 (5,3–5,7)	0,77 (0,6–0,9)**
ПН минимальное, мН/м	17,0 (16,9–17,60)	18,50 (18,0–18,70)*	17,41 (16,0–18,60)	18,50 (18,1–21,0)*	
Индекс стабильности, усл. ед.	0,70 (0,68–0,72)	0,60 (0,57–0,61)**	0,71 (0,65–0,75)	0,61 (0,55–0,64)*	
Фосфолипаза, ед.	29,42 (28,5–31,9)	36,02 (32,4–39,3)	32,60 (30,2–35,4)	67,74 (66,6–98,4)**	
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.	11,90 (9,5–12,5)	8,62 (7,9–10,7)	9,98 (7,7–12,5)	10,46 (3,2–13,1)	
МДА, мкмоль/сух. ост.	0,22 (0,17–0,26)	0,03 (0,01–0,04)**	0,19 (0,15–0,24)	0,44 (0,4–0,5)**	

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем; ПН – поверхностное натяжение; ФХ – фосфатидилхолин; лизоФХ – лизофосфатидилхолин; Сф – сфингомиелин; ФЭА – фосфатидилэтанолламин; ФС – фосфатидилсерин; ФИ – фосфатидилинозитол; ФК – фосфатидная кислота.

Дисбаланс липидов проявился как в повышении индекса фосфолипиды/холестерин ($p = 0,03$), так и в изменении состава альвеолярных фосфолипидов. Фракционный дисбаланс характеризовался прежде всего уменьшением основной поверхностно-активной фракции фосфатидилхолина ($p = 0,016$) и увеличением фракции лизофосфатидилхолина ($p = 0,001$), обладающего детергентными свойствами. Кроме

того, возросло содержание фосфатидилэтанолламина ($p = 0,015$) – фракции с низкой поверхностной активностью, и минорных фракций: фосфатидилсерина ($p = 0,002$) и фосфатидилинозитола ($p = 0,002$). Повысилось содержание фосфатидной кислоты ($p = 0,001$), выступающей предшественником фосфолипидов. Результатом дисбаланса фосфолипидов явилось ухудшение поверхностноактивных свойств сурфактанта,

о чем свидетельствовало увеличение минимального поверхностного натяжения ($p = 0,03$), уменьшение максимального поверхностного натяжения ($p = 0,013$) бронхо-альвеолярных смывов и понижение индекса стабильности альвеол ($p = 0,001$). Вместе с тем сохранилась направленность и сила корреляционной связи индекса стабильности и фосфатидилхолина сурфактанта ($r_s = 0,83$; $p < 0,05$), уменьшилась интенсивность процессов перекисного окисления липидов ($p = 0,01$).

Было установлено, что селективная блокада центральных и периферических дофаминовых D_2 -рецепторов под действием галоперидола сопровождалась уменьшением содержания общих фосфолипидов ($p = 0,001$) и холестерина ($p = 0,001$) в составе сурфактанта в условиях высокой активности ферментов фосфолипазного гидролиза ($p = 0,001$). Среди фосфолипидных фракций наиболее значительные изменения коснулись фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина. Дисбаланс фосфолипидов в условиях введения галоперидола проявился не только в уменьшении фосфатидилхолина ($p = 0,004$) и в повышении лизофосфатидилхолина ($p = 0,004$), но и в снижении фракции сфингомиелина ($p = 0,003$), фосфатидилэтаноламина ($p = 0,004$), фосфатидилсерина ($p = 0,003$), фосфатидилинозитола ($p = 0,006$), фосфатидной кислоты ($p = 0,004$). Известно, что фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин связаны ферментативными превращениями, поэтому истощение их пула может быть следствием синтеза фосфатидилхолина в альвеолоцитах II типа по пути метилирования фосфатидилэтаноламина, чем, вероятно, объясняется обеднение сурфактанта этой фракцией и косвенно подтверждается наличием сильной корреляционной связи фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина ($r_s = 0,85$; $p < 0,01$). Была выявлена зависимость качественного состава липидов сурфактанта от интенсификации процессов ПОЛ ($p = 0,004$), о чем свидетельствовала сильная прямая корреляционная связь между МДА и фракцией лизофосфатидилхолина ($r_s = 0,86$; $p < 0,05$). Фракционный дисбаланс сопровождался инверсией коэффициента ФХ/лизоФХ ($p = 0,004$) и коэффициента ФХ/Сф ($p = 0,004$) в условиях детергентного действия лизосоединений на монослой. В связи с уменьшением количества и перераспределением фракций фосфолипидов поверхностноактивные свойства сурфактанта ухудшились. Так, повысилось статическое поверхностное натяжение бронхоальвеолярных смывов ($p = 0,008$) и увеличилось минимальное поверхностное натяжение ($p = 0,03$). Индекс стабильности альвеол снизился ($p = 0,015$) при формировании сильной положительной корреляционной

связи между фракциями с низкой поверхностной активностью – фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина ($r_s = 0,95$; $p < 0,01$).

Выявленные дизрегуляторные расстройства метаболизма сурфактанта при церебровентрикулярном введении допамина как агониста дофаминовых рецепторов и их эндогенного лиганда могут быть обусловлены изменением активности метаболитных рецепторов D_1 - и D_2 -типа, локализованных на лимбико-диэнцефальных и стволовых структурах мозга, включенных в иерархическую систему регуляции сурфактанта. По-видимому, в условиях дисбаланса нейротрансмиссии допамина формирование новых клеточных ансамблей изменяет характер эффекторных нейрогуморальных влияний на легочную ткань с последующей перестройкой метаболизма липидов сурфактанта. Под действием галоперидола в условиях блокады центральных и периферических дофаминовых D_2 -рецепторов уменьшается плотность дофаминсинтезирующих нейронов в черной субстанции, снижается активность тирозингидроксилазы – фермента, лимитирующего скорость синтеза L-ДОФА [22], происходит блокада D_2 -ауторецепторов на нигральных нейронах, блокада постсинаптических D_2 -рецепторов стриатума [2], а также блокада периферических рецепторов в легочной ткани, что и приводит к дизрегуляторным расстройствам метаболизма сурфактанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисфункция дофаминергической системы, моделируемая посредством многократного церебровентрикулярного введения допамина и системного введения галоперидола, сопровождается дизрегуляторными расстройствами метаболизма сурфактанта. Нарушение нейротрансмиссии допамина в условиях введения допамина привело к повышению количества фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидной кислоты при уменьшении фосфатидилхолина, а при селективной блокаде D_2 -рецепторов галоперидолом – к уменьшению продукции фосфолипидов за счет фосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и повышению лизофосфатидилхолина на фоне активации фосфолипазного гидролиза и перекисного окисления липидов. Таким образом, дисбаланс нейротрансмиссии допамина сопровождается развитием дизрегуляторной пневмопатии с ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол и нарушением метаболизма липидов легочного сурфактанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dickson D. W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. Vol. 2. № 8. pii: a009258.
2. Cazorla M., de Carvalho F. D., Chohan M. O., Shegda M., Chuhma N., Rayport S., Ahmari S. E., Moore H., Kellendonk C. Dopamine D2-receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry // Neuron. 2014. Vol. 81. № 1. P. 153–164.
3. Базян А. С. Мотивационные и эмоциональные состояния: структурные, системные, нейрохимические, молекулярные и клеточные механизмы // Успехи физиолог. наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 15–33.
4. Баршполец В. В., Федотова Ю. О., Сапронов Н. С. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга // Эксперимент. и клинич. фармакология. 2009. Т. 72. № 3. С. 44–49.

5. Альперина Е. Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции // Успехи физиолог. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 45–56.
6. Missale C., Nash S. R., Robinson S. W., Jaber M., Caron M. G. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiol Rev.* 1998. Vol. 78. № 1. P. 189–225.
7. Helms M. N., Self J., Bao H. F., Job L. C., Jain L., Eaton D. C. Dopamine activates amiloride-sensitive sodium channels in alveolar type I cells in lung slice preparations // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006. Vol. 291. № 4. P. 610–618.
8. Amenta F., Ricci A., Tayebati S. K., Zaccheo D. The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications // *Ital J Anat Embryol.* 2002. Vol. 107. № 3. P. 145–167.
9. Mizuta K., Zhang Y., Xu D., Masaki E., Panettieri R. A. Jr., Emala C. W. The dopamine D(2) receptor is expressed and sensitizes adenylyl cyclase activity in airway smooth muscle // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012. Vol. 302. № 3. P. 316–324.
10. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: МедПрессИнформ, 2012. С. 352.
11. Jiao Y. G., Li G. C., Chen J. P., Wu Z. H., Zhang H. T. Dopamine receptor 1 modulates the discharge activities of inspiratory and biphasic expiratory neurons via cAMP-dependent pathways // *Cell Mol Neurobiol.* 2013. Vol. 33. № 2. P. 155–160.
12. Tsuchiya N., Iwase M., Izumizaki M., Homma I. Dopaminergic modulation of exercise hyperpnoea via D2 receptors in mice // *Exp Physiol.* 2012. Vol. 97. № 2. P. 228–238.
13. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В., Трушников Р. В. Использование биофизического метода в комплексной оценке сурфактантной системы легких // На стыке наук. Физико-химич. сер.: материалы II междунар. науч. интернет-конф. Казань, 2014. Т. 2. С. 26–28.
14. Lopez-Rodriguez E., Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1838. № 6. P. 1568–1585.
15. Whitsett J. A., Wert S. E., Weaver T. E. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis // *Annu Rev Pathol.* 2015. Vol. 10. P. 371–393.
16. Lukina S. A., Timofeeva M. R. Metabolic functions of the lungs on activation of the substantia nigra and in conditions of gabaergic mediation in amygdalar and brainstem brain structures // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2015. Vol. 45. № 7. P. 789–794.
17. Комаров Ф. И., Коровкин Б. В., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. Л.: Медицина, 1981. С. 407.
18. Bhawani S. A., Sulaiman O., Hashim R., Mohamad Ibrahim M. N. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: a review // *Tropical J of Pharmaceutical Research.* 2010. Vol. 9. № 3. P. 301–313.
19. Тужилин С. А., Салуэнья А. И. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови // *Лаборатор. дело.* 1975. № 6. С. 334–335.
20. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаборатор. дело.* 1988. № 1. С. 16–18.
21. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2013. С. 416.
22. Воронков Д. Н., Худоевков Р. М., Доведова Е. Л. Изменения нейроглиального взаимодействия в nigrostriатных структурах мозга при моделировании дисфункции дофаминовой системы // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013. Т. 113. № 7. С. 47–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимофеева Марина Рудольфовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; e-mail: martim18@yandex.ru.

Лукина Светлана Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; e-mail: saluk@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Timofeeva Marina Rudolfovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; e-mail: martim18@yandex.ru.

Lukina Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Professor of Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; e-mail: saluk@mail.ru.