УДК 616.831-005.1-085:615.37:612.216.2:616-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74

М. А. УРАКОВА

Нереспираторные функции легких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия
426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Введение. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) часто сопровождается осложнениями со стороны дыхательной системы. Одним из методов, способствующих коррекции постинсультных осложнений, является применение иммуносупрессивного препарата финголимода. **Цель исследования** – изучить нереспираторные функции легких при экспериментальном ВМК на фоне применения финголимода. **Материалы и методы.** Животные были разделены на 3 группы: 1-я – ВМК, 2-я – ВМК на фоне введения финголимода, 3-я – контроль. ВМК моделировали введением 160 мкл аутологичной крови в латеральный желудочек мозга ($P=0,6$; $D=1,5$; $V=3,5$). Финголимод (FTY 720, Sigma) вводили спустя 1 ч после ВМК (внутрибрюшинно, 1 мг/кг). У животных исследовали биохимические и функциональные параметры сурфактанта легких: методом тонкослойной хроматографии оценивали фракционный спектр фосфолипидов, методом Вильгельми изучали поверхностную активность сурфактанта. Гравиметрическим методом определяли показатели водного обмена, кровенаполнения легких. По количеству стабильных конечных метаболитов – нитратов и нитритов – оценивали уровень NO крови. **Результаты.** Показано, что экспериментальное ВМК вызывает снижение на 9 % индекса стабильности альвеол, уменьшение на 25 % общего содержания альвеолярных фосфолипидов, а также изменение их фракционного состава: на 68 % снижается уровень основной поверхностно-активной фракции – фосфатидилхолина, на 151 % возрастает количество фосфатидной кислоты, на 163 % – лизофосфатидилхолина. Помимо этого, экспериментальное ВМК сопровождается отеком легких на фоне повышения органного кровенаполнения и увеличения NO крови. Введение финголимода не влияет на поверхностную активность сурфактанта, но полностью корригирует водный баланс, кровенаполнение легких и содержание NO крови.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, сурфактант, оксид азота, отек легких, финголимод

Для цитирования: Уракова М. А. Нереспираторные функции легких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):70–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74.

UDC 616.831-005.1-085:615.37:612.216.2:616-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74

М. А. URAKOVA

Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemorrhage during fingolimod injection

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia
281, Kommunarov str., Izhevsk, Russia, 426034
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Received 06.08.21; accepted 05.11.21

Summary

Introduction. Intracerebral hemorrhage (ICH) is frequently accompanied by respiratory system complications. One of the correction method of post stroke complications is administration of immunosuppressive drug fingolimod. The *objective* of the study is to investigate non-respiratory lung functions in experimental ICH during fingolimod treatment. **Materials and methods.** Animals were divided into 3 groups: group 1 with ICH, group 2 with ICH receiving fingolimod and group 3 as reference group. Intracranial hemorrhage was modelled by 160 μ l autologous blood injection into lateral brain ventricle ($P=0.6$; $D=1.5$; $V=3.5$). Fingolimod (FTY 720, «Sigma») was administered within 1 hour after ICH (intraabdominal, 1 mg/kg). Biochemistry and functional parameters of the lung surfactant in animals were studied. Phospholipids fractions spectrum was assessed by thin-layer chromatography, superficial surfactant activity by Wilhelmi method. Parameters of water metabolism, pulmonary blood filling were studied by gravimetric method. Level of blood nitric oxide was estimated by amount of nitrates and nitrites stable terminal metabolites. **Results.** We revealed that experimental ICH causes a decrease of alveolar stability index by 9 %, decrease of total alveolar phospholipids content by 25 % and change of its fraction composition, i.e. decrease of major surface active fraction (phosphatidylcholine) by 68 %, increase of phosphatidic acid amount by 151 % and increase of lisophosphatidylcholine by 163 %. Besides that, experimental ICH is followed by lung edema on the lung blood filling background and increase of blood NO. Fingolimod administration does not affect surfactant surface activity but totally corrects water balance, lung blood filling and blood NO content.

Key words: intracerebral hemorrhage, surfactant, pulmonary edema, nitric oxide, fingolimod

For citation: Urakova M. A. Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemorrhage during fingolimod injection. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):70–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74.

Введение

Внутричерепное кровоизлияние (ВМК) является одной из актуальных проблем современной медицины. Высокий риск осложнений, в том числе дыхательной системы, и высокая частота смертности обуславливают интерес к изучению данного вида нарушений мозгового кровообращения [1]. Установлено нарушение нереспиаторных функций легких при ВМК [2–4]. Помимо этого, известно, что повреждение тканей головного мозга при ВМК вызывает активацию микроглии по провоспалительному фенотипу и способствует развитию нейровоспаления [5]. По мнению авторов, главная роль в регуляции иммунных реакций при нейровоспалении принадлежит сфингозин-1-фосфатным (S1P) механизмам, и особое значение в снижении активности нейровоспаления играет модулятор S1P-рецепторов – финголимод. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано корректирующее влияние финголимода на нереспиаторные функции легких при рассеянном склерозе, антифосфолипидном синдроме и ишемии головного мозга [6–8]. В связи с вышеизложенным, **целью** нашего исследования стало изучение нереспиаторных функций легких при ВМК на фоне применения финголимода.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 30 крысах-самцах массой 180–200 г. Опыты проводили с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА (протокол № 524 от 22.11.2016 г.). Для моделирования ВМК 10 крысам производили введение по стереотаксическим координатам ($P=0,6$; $D=1,5$; $V=3,5$) аутологичной крови в латеральный желудочек мозга. Кровь в объеме 160 мкл предварительно забирали из бедренной артерии и без добавления антикоагулянтов вводили в мозг [9]. Контролем служили ложнопериоперированные животные ($n=10$), которым по тем же координатам вводили 160 мкл 0,9 %-го NaCl. Остальным 10 крысам спустя 1 ч после ВМК производили однократное введение финголимода (FTY 720, *SIGMA*, внутривенно, 1 мг/кг) [10].

Спустя 14 суток крыс выводили из эксперимента под этиминаловым наркозом (50 мг/кг), предварительно наложив зажим на трахею для предотвращения попадания крови в дыхательные пути. У животных извлекали легкие и путем трехкратного лаважа 0,9 %-м раствором NaCl получали бронхоальвеолярные смывы (БАС), в которых методом тонкослойной хроматографии определяли фракционный спектр фосфолипидов [11]. По методу Вильгельми измеряли статическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение (ПН) смывов [12]. Осуществляли забор артериальной (а) и венозной (в) крови из левого и правого желудочка сердца соответственно. Водный баланс легких оценивали по описанной ранее методике: по массе влажных и высушенных легких, уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (гемиглобинцианидный метод, «Био-ЛаТест», *ErbaLachema*, Чехия) рассчитывали кровенаполне-

ние легких, количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости [13]. По количеству нитратов и нитритов оценивали уровень NO в артериальной и венозной крови, дополнительно рассчитывали показатель NO а/в.

Статистический анализ проводили с помощью программы «SPSS 22». Достоверность отличий изучаемых параметров между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля). Осуществляли множественный регрессионный анализ. Уровень статистической значимости различий признавали значимым при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальное ВМК вызывало ухудшение поверхностной активности легких: повышалось статическое, минимальное и максимальное ПН БАС и снижался индекс стабильности альвеол ($p<0,05$) (таблица). Изучение биохимического состава сурфактанта легких выявило снижение общего количества фосфолипидов и изменение их состава ($p<0,05$). Возрастало содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и фосфатидной кислоты на фоне низкого уровня фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина ($p<0,05$). Методом множественной регрессии выявлено, что основными предикторами индекса стабильности альвеол в контроле были общие фосфолипиды ($\beta=0,287$, $p<0,01$) и ФХ ($\beta=0,490$, $p<0,01$). С нашими результатами согласуются литературные данные. Известно, что основной физиологической функцией сурфактанта легких является его поверхностная активность: способность понижать ПН на границе раздела «жидкость – воздух», которая обусловлена фосфолипидами и, главным образом, ФХ [14]. При моделировании ВМК к ряду предикторов, вызывающих ухудшение поверхностной активности легких, добавился такой фактор, как ЛФХ ($\beta=-0,283$, $p<0,01$). В литературе показано детергентное действие лизофракций фосфолипидов на легочный сурфактант [14].

Исследование параметров водного баланса выявило, что ВМК у крыс сопровождалось увеличением общего количества жидкости легких с 126,98 (113,77; 130,36) до 173,27 (169,05; 188,75) ($Z=-3,53$, $p<0,001$) по сравнению с ложнопериоперированными животными, в том числе экстраваскулярного и интраваскулярного компартментов – с 113,99 (101,91; 118,06) до 154,73 (146,96; 168,04) % ($Z=-3,57$, $p<0,001$) и с 9,94 (9,20; 1,57) до 19,44 (18,28; 23,38) % ($Z=-3,710$, $p<0,001$) соответственно ($p<0,01$) (рисунок, а).

Наблюдалось увеличение кровенаполнения легких с 11,98 (11,08; 13,94) до 23,42 (22,02; 28,17) ($Z=-3,702$, $p<0,001$, рисунок, б) на фоне повышения NO артериальной и венозной крови ($p<0,01$, таблица). Однако степень повышения NO в венозной крови была выше, чем в артериальной, поэтому NO а/в снижался ($p<0,01$).

Введение финголимода не оказывало влияния на ухудшение поверхностной активности и низкий уровень общих фосфолипидов сурфактанта, индуцированных экспериментальным ВМК ($p>0,05$, таблица).

Экстраваскулярная жидкость (а) и кровенаполнение легких (б) при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии на фоне введения финголимода: А – контроль; Б – внутримозговое кровоизлияние; В – внутримозговое кровоизлияние на фоне введения Финголимода; *** – достоверность отличий по сравнению с контролем, $p < 0,001$; ^^ – достоверность отличий по сравнению с внутримозговым кровоизлиянием, $p < 0,001$

Extravascular fluid (a) and lung blood filling (b) in experimental intracerebral hemorrhage on the fingolimod infusion background: A – control (reference); Б – intracerebral hemorrhage; В – intracerebral hemorrhage on the Fingolimod infusion background; *** – significance of differences compared to control, $p < 0,001$; ^^ – significance of differences compared to intracerebral hemorrhage, $p < 0,001$

Нереспираторные функции легких при экспериментальном ВМК в условиях введения финголимода (Me (25 %; 75 %))

Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemoragе during fingolimod injection (Me (25 %; 75 %))

Показатель		Контроль (n=10)	ВМК (n=10)	ВМК на фоне финголимода (n=10)
Статическое ПН, мН/м		30,70 (30,50;30,70)	33,80 (33,60;34,00)***	32,10 (31,70; 32,50)***
Минимальное ПН, мН/м		21,00 (20,60;21,00)	24,00 (23,80;24,05)***	23,20 (22,90; 23,28) ***
Максимальное ПН, мН/м		41,00 (40,00;42,00)	45,00 (44,00; 45,25)***	44,90 (44,80; 45,10) ***
Индекс стабильности альвеол, усл. ед.		0,65 (0,64; 0,70)	0,61 (0,59; 0,61)**	0,64 (0,63; 0,64)*
Фосфолипиды, мкмоль/г		63,10 (59,05;67,70)	47,20 (44,78;51,18)***	49,50 (46,30; 54,00) ***
Фосфатидилхолин, мкмоль/г		39,20 (29,03;41,34)	12,64 (11,08; 16,37) ***	21,72 (20,87; 22,36)*** ^^
Лизофосфатидилхоли, мкмоль/г		3,17 (1,39; 3,66)	8,34 (6,64; 9,93) ***	5,21 (4,88; 5,40)***^^
Сфингомиелин, мкмоль/г		5,49 (2,36;6,22)	2,69 (1,45; 3,76) *	3,47 (2,48; 3,70)
Фосфатидилсерин, мкмоль/г		2,98 (2,11; 4,72)	1,94 (1,29;2,14)	2,48 (1,98; 3,47)
Фосфатидилэтаноламин, мкмоль/г		7,63 (7,44;11,30)	8,76 (5,41;10,89)	5,58 (7,17; 8,42)*
Фосфатидная кислота, мкмоль/г		4,23 (2,07; 5,28)	10,62 (10,09;12,57)***	7,21 (6,94; 7,36)*** ^^
Фосфатидилинозитол, мкмоль/г		2,21 (1,26; 2,98)	2,22 (1,36;2,55)	2,03 (1,97; 2,14)
NO, мкмоль/л	а. крови	44,50 (43,00;45,00)	65,00 (64,00;65,25)***	57,00 (56,30; 57,55)^^
	в. крови	30,00 (30,00; 31,00)	57,00 (56,50; 58,25) ***	43,20 (43,00; 43,60)^^
NO а/в, усл. ед.		1,44 (1,37;1,50)	1,10 (1,07;1,13)***	1,32 (1,30;1,35)^^

Примечание: * – значимые отличия от контроля; ^ – значимые отличия между экспериментальными группами (1 знак – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$; 3 знака – $p < 0,001$).

Количество основной поверхностно-активной фракции ФХ возрастало по сравнению с данными при изолированной сосудистой патологии ($p < 0,01$) и было ниже контрольных величин ($p < 0,01$). Содержание ЛФХ, напротив, уменьшалось, в отличие от данных при ВМК ($p < 0,01$), и не достигало значений у контрольных животных ($p < 0,01$). Методом множественной регрессии было выявлено, что ряд предикторов, влияющих на зависимую переменную – индекс стабильности альвеол, составляли общие фосфолипиды ($\beta = 0,371$, $p < 0,01$), ФХ ($\beta = 0,761$, $p < 0,01$) и ЛФХ ($\beta = 0,483$, $p < 0,01$).

При сочетании экспериментального ВМК и введения финголимода полностью восстанавливались параметры водного баланса и кровенаполнения легких, измененные при цереброваскулярной патологии. Количество общей и экстраваскулярной жидкости легких уменьшалось до 130,89 (114,04; 149,88) ($Z = -3,327$) и 119,99 (102,20; 123,05) ($Z = -3,250$, $p < 0,001$, рисунок, а) соответственно и не отличалось от контрольных величин ($p > 0,05$). Воздействие на S1P-рецепторы при введении финголимода также устраняло высокий уровень кровенаполнения легких, индуцированный нарушением мозгового кровотока

(рисунок, б). Кровенаполнение соответствовало 13,25 (12,74; 18,96) ($Z=3,704$, $p<0,001$). Одновременно снижались до контрольных величин показатели NO артериальной, венозной крови и коэффициент NO а/в (таблица).

К настоящему времени продемонстрировано, что при поступлении в организм финголимода фосфорилируется сфингокиназой 2-го типа до финголимода-фосфата, который обладает высоким сродством к 4-й из 5 подтипов S1P-рецепторов (S1P_{1,3,4,5} за исключением S1P₂) [15]. Основной эффект финголимода обусловлен его связыванием с S1P₁-рецепторами лимфоцитов и дальнейшей устойчивой интернализацией и деградацией этих рецепторов. Выявлено, что градиент концентрации S1P в плазме крови и периферических лимфоидных образований способствует выходу лимфоцитов из лимфатических узлов [15]. Индуцированная финголимом деградация S1P₁ рецепторов препятствует выходу лимфоцитов из лимфоидных органов, вызывает периферическую лимфопению и супрессию иммунного ответа [15].

К настоящему времени выявлена значимая роль лимфоцитов в патогенезе вторичного повреждения головного мозга при инсультах: обнаружено выделение клетками провоспалительных цитокинов, способствующих усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера и индукции апоптоза нейронов; показана перекрестная активация лимфоцитов с микроглией [5]. Вследствие этого, нельзя исключить вовлечение иммуносупрессивных эффектов финголимода, рассмотренных нами выше, в частичное восстановление нереспираторных функций легких при ВМК. Так, выявлено снижение инфильтрации головного мозга CD3⁺-лимфоцитами, низкий уровень экспрессии в нем молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и интерферона- γ , а также уменьшение объема перигематомного отека при экспериментальном ВМК в условиях применения финголимода [16].

Высокая экспрессия S1P-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) и проницаемость гематоэнцефалического барьера для финголимода позволяют предположить также вовлечение прямых эффектов финголимода на активность воспалительного процесса в ЦНС. Продemonстрировано уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и повышение высвобождения нейротрофических факторов при действии финголимода на клетки микроглии *in vitro* [5].

Помимо этого, нельзя исключить, что восстановлению водного обмена легких у животных с ВМК при введении финголимода могло способствовать и прямое действие препарата на эндотелий легких. В частности, показано, что финголимода снижал проницаемость сосудов малого круга кровообращения при остром повреждении легких у мышей [17].

Заключение

Таким образом, экспериментальное внутримозговое кровоизлияние сопровождается ухудшением поверхностной активности сурфактанта, гипергидратацией и повышением кровенаполнения легких на фоне возрастания NO крови. Введение финголимода не влияет на сурфактант, но восстанавливает водный

баланс, кровенаполнение легких и содержание NO крови. Можно предположить вовлечение центральных и периферических сфингозин-1-фосфатных механизмов в реализации корректирующих влияний на водный обмен и кровенаполнение легких при введении финголимода животным с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.
/ The author declares no conflict of interest.

Литература/ References

1. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update // *J. Stroke*. 2017;19(1):3–10. Doi: 10.5853/jos.2016.00864.
2. Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant in the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016;46(6):639–643. PMID: 26016324.
3. Уракова М. А. Изменение коагуляционной активности легких при внутрижелудочковом кровоизлиянии и ишемии головного мозга // *Гематология и трансфузиология*. – 2014. – № 1–IS. – С. 125. [Urakova MA. Changes in the coagulation activity of the lungs with intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia // *Hematology and Transfusiology*. 2014;59(1–IS):125 (in Russ.).]
4. Уракова М. А., Брындина И. Г. Сурфактант и водный баланс легких при внутримозговом кровоизлиянии в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2015. – Т. 101, № (3). – С. 308–315. [Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant and the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve // *Russian Journal of Physiology*. 2015;101(3):308–315. (In Russ.).]
5. Tschoe Ch, Bushnell ChD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets // *J. Stroke*. 2020;22(1):29–46. Doi: 10.5853/jos.2019.02236.
6. 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 MA, Bryndina IG. The influence of fingolimod on surfactant and hemostasis-regulating activity of the lung in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Pathogenesis*. 2020;18(4):43–48. (In Russ.).] Doi:10.25557/2310-0435.2020.04.43-48.
7. Уракова М. А., Брындина И. Г. Влияние финголимода на кровенаполнение, водный баланс легких и дисфункцию эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте // *Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы: Материалы Всерос. науч. конф.* – 2018. – С. 88–92. [Urakova MA, Bryndina IG. Effect of fingolimod on blood circulation, lung water balance and endothelial dysfunction in experimental ischemic stroke // *Convergence in the field of scientific activity: problems, opportunities, prospects: Materials of the Russian Scientific Conference*. 2018;88–92. (In Russ.).]
8. Уракова М. А., Брындина И. Г. Влияние финголимода на нереспираторные функции легких при антифосфолипидном синдроме // *Медицина в Кузбассе*. – 2021. – № 3. – С. 89–92. [Urakova MA, Bryndina IG. Influence of fingolimod on non-respiratory function of lungs in antiphospholipid syndrome // *Medicine in Kuzbass*. 2021;(3):89–92. (In Russ.).] Doi: 10.24411/2687-0053-2021-10044.

9. Simard PF, Tosun C, Melnichenko L, Ivanova S, Gerzanich V, Simard JM. Inflammation of the choroid plexus and ependymal layer of the ventricle following intraventricular hemorrhage // *Translational Stroke Research*. 2011;2(2):227–231. Doi: 10.1007/s12975-011-0070-8.
10. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. 2013;(241):45–55. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009.
11. Ishikawa M, Maekawa K, Saito K, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Tajima Y, Kumagai Y, Saito Y. Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age. *PLoS One*. 2014; 9(3):E91806. Doi: 10.1371/journal.pone.0091806. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091806> (accessed: 08.09.2021).
12. Chen Z, Zhong M, Luo Y, Deng L, Hu Z, Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques // *Respiratory Research*. 2019;20(1):274. Doi: 10.1186/s12931-019-1229-1.
13. Уракова М. А. Негазообменные функции легких при экспериментальном алкоголизме и его сочетании с черепно-мозговой травмой // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. – 2020. – № 78. – С. 104–109. [Urakova MA. Non-gas exchange functions of the lungs in experimental alcohol addiction and its combination with traumatic brain injury // *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2020;(78):104–109. (In Russ.)]. Doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-104-109.
14. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism // *Biochimica Biophysica Acta*. 2013; 1831(3):612–625. Doi: 10.1016/j.bbailip.2012.09.010.
15. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis // *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859–873. Doi: 10.1007/s13311-017-0565-4.
16. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. 2013;(241):45–55. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009.
17. Huang Z, Liu H, Zhang X, Wen G, Zhu Ch, Zhao Y. Transcriptomic analysis of lung tissues after hUC-MSCs and FTY720 treatment of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mouse models // *Int. Immunopharmacol*. 2018; (63):26–34. Doi: 10.1016/j.intimp.2018.06.036.

Информация об авторе

Уракова Мария Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия, ORCID: 0000-0002-7417-3305, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru.

Author information

Urakova Maria A., MD, PhD (Med.), Associate Professor of Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-7417-3305, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru.