

УДК 616.831-002:612.017.1-092.4-085:577.125:612.112.5.213

Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите

Уракова М.А., Брындина И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) является общепризнанной экспериментальной моделью для изучения клинических проявлений рассеянного склероза (РС). Нарушение нереспираторных функций лёгких при РС является одной из актуальных и малоизученных проблем. При этом была выявлена высокая эффективность применения финголимода в терапии РС, что обусловило **цель исследования** – изучение влияния финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ).

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 95 половозрелых белых беспородных крысах-самцах. Животные были разделены на группы: 1-я – ЭАЭ (энцефалитогенная смесь в полном адъюванте Фрейнда (ПАФ) подкожно, $n = 25$); 2-я – ЭАЭ на фоне введения финголимода (FTY 720, «SIGMA», 1 мг/кг, $n = 18$); 3-я – интактные животные ($n = 25$); 4-я – животные с введением только ПАФ ($n = 27$). У животных определяли биохимические и функциональные параметры сурфактанта лёгких (содержание общих фосфолипидов, их фракционный спектр, поверхностную активность сурфактанта), а также показатели коагуляционного гемостаза (АЧТВ и ПВ) венозной («до лёгких») и артериальной («после лёгких») крови.

Результаты. Показано, что ЭАЭ сопровождается снижением содержания альвеолярных фосфолипидов и изменением их фракционного состава, в том числе уменьшением фосфатидилхолина и увеличением лизофосфатидилхолина, что вызывает ухудшение поверхностной активности лёгких. Помимо этого, при ЭАЭ наблюдаются гипокоагуляционные изменения АЧТВ и ПВ как в артериальной, так и в венозной крови. Введение финголимода полностью нивелирует изменения сурфактанта лёгких и частично восстанавливает изменения АЧТВ и ПВ артериальной и венозной крови.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких, изменённые при ЭАЭ.

Ключевые слова: сурфактант; гемостаз-регулирующая активность лёгких; финголигод; экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

Для цитирования: Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. *Патогенез.* 2020; 18(4): 43-48.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.43-48

Для корреспонденции: Уракова Мария Анатольевна, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.07.2020

Effect of fingolimod on the surfactant and hemostasis-regulating activity of the lungs in experimental autoimmune encephalomyelitis

Urakova M.A., Bryndina I.G.

Izhevsk State Medical Academy,
Kommunarov Str. 281, Izhevsk 426034, Russian Federation

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is a common animal model for studying clinical manifestations of multiple sclerosis (MS). Alterations in non-respiratory functions of the lungs in MS is a relevant but understudied issue. A high effectiveness of fingolimod in the treatment of MS has been demonstrated in clinical practice. **The aim** of this study was to evaluate the effect of fingolimod on the pulmonary surfactant (PS) and the hemostasis-regulating activity of the lungs in EAE.

Methods. Experiments were performed on 95 adult male outbred albino rats. The animals were divided into the following groups: 1, EAE (subcutaneous injections of the encephalitogenic mixture in Freund's complete adjuvant, $n = 25$); 2, EAE with intraperitoneal administration of fingolimod (FTY 720, SIGMA, 1 mg/kg, $n = 18$); 3, intact animals ($n = 27$); and 4, intraperitoneal administration of Freund's complete adjuvant without the encephalitogenic mixture ($n = 27$). Functional and biochemical characteristics of pulmonary surfactant (surface activity, content of total phospholipids and their fractions) and indexes of coagulation hemostasis (APTT and PT) in venous ("before lung") and arterial ("after lung") blood were determined.

Results. EAE was associated with a decrease in the content of alveolar phospholipids and changes in their fractional composition, including a decrease in phosphatidylcholine and an increase in lysophosphatidylcholine, which is known to impair the pulmonary surfactant activity. In addition, a hypocoagulative shift in APTT and PT was observed in the "before lung" and "after lung" blood of EAE rats. The fingolimod treatment completely reversed the surfactant changes and partially restored APTT and PT in both arterial and venous blood of animals with EAE.

Conclusion. The results showed a correcting effect of fingolimod on PS and the hemostasis-regulating activity of lungs affected by EAE.

Key words: pulmonary surfactant; hemostasis-regulating activity of the lung; experimental autoimmune encephalomyelitis; fingolimod.

For citation: Urakova M.A., Bryndina I.G. [Effect of fingolimod on the surfactant and hemostasis-regulating activity of the lungs in experimental autoimmune encephalomyelitis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 43-48. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.43-48

For correspondence: Urakova Maria Anatol'evna, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 14.07.2020

Введение

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным воспалительным демиелинизирующим заболеванием ЦНС, что обуславливает интерес учёных к изучению многообразия его клинических проявлений [1]. Так, в экспериментальных исследованиях продемонстрировано изменение нереспираторных функций лёгких при РС [2]. Следует отметить, что многочисленные исследования данного заболевания выполнены в экспериментах на животных с использованием модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) [3]. Роль аутоиммунных реакций в патогенезе повреждения головного и спинного мозга с формированием очагов демиелинизации определила использование иммуносупрессорных препаратов в терапии РС. С 2010 года в лечении больных с этой аутоиммунной патологией широко применяется иммуномодулятор финголимод [4]. Биологическое действие финголимод обусловлено взаимодействием со сфингозин-1-фосфатными (S1P) рецепторами лимфоцитов, что приводит к блокаде выхода клеток из периферических лимфоузлов и развитию периферической лимфомы [5].

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение влияния финголимод на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ).

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 95 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220–270 г. Опыты проводились с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 524 от 22.11. 2016 г.).

Моделирование ЭАЭ производили по методике Z. Li et al. (2012), согласно которой крысам ($n = 25$) подкожно вводили энцефалитогенную смесь в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ, 0,2 мл; содержание убитых микобактерий туберкулеза – 5 мг/мл) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга на одно животное [6]. Контролем служили интактные крысы ($n = 25$). Для исключения влияния иммунных механизмов, обусловленных ПАФ, группе животных ($n = 27$) осуществляли его введение без энцефалитогенной смеси. Остальным животным ($n = 18$) спустя 3 недели после инъекции энцефалитогенной смеси и развития клинических проявлений ЭАЭ вводили однократно финголимод (FTY 720, «SIGMA», внутривенно, 1 мг/кг).

Неврологический статус животных оценивали по выраженности и распространенности симптомов ЭАЭ, которые оценивали в баллах по клиническому индексу – КИ [6] (табл. 1).

КИ спустя 3 недели после индукции ЭАЭ у 93% животных соответствовал 3–4 баллам, летальных случаев не отмечалось.

Изучение нереспираторных функций лёгких осуществляли спустя 3 недели после введения энцефалитогенной смеси (ЭАЭ) или ПАФ (введение адьюванта без энцефалитогенной смеси), а также через 2 недели после применения иммуномодулятора (ЭАЭ в условиях введения финголимод). Для этого у крыс под этиминаловым наркозом (30 мг/кг) собирали бронхоальвеолярные смывы (БАС) посредством трехкратного лаважа бронхоальвеолярного дерева 0,9% раствором NaCl. В смывах определяли содержание общего белка (биуретовый способ, «Витал Диагностикс», СПб), общих фосфолипидов и фосфолипидных фракций [7]. Поверхностную активность сурфактанта лёгких изучали путём измерения статического, минимального и максимального поверхност-

Таблица 1.

Клинический индекс животных с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (согласно [6])

Клинические симптомы	Количество баллов
Отсутствуют	0
Частичный паралич хвоста	0,5
Полный паралич хвоста	1
Мягкий парапарез	2
Умеренный парапарез	3
Полный паралич задних ног или тяжелая атаксия	4
Полный паралич задних ног и недержание мочи	5
Тетраплегия	5,5
Летальный исход	6

ного натяжения (ПН) БАС (метод Ленгмюра-Вильгельми) [8]. Показатели гемостаза изучали в артериальной (арт) и венозной (вен) крови, взятой из левого и правого желудочков сердца соответственно. На гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Беларусь) с помощью стандартных наборов (НПО «РЕНАМ», Москва) измеряли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ) в артериальной и венозной крови.

Обработку статистических данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS-22. Для оценки нормальности распределения изучаемых параметров использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия выборок считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Для изучения наличия или отсутствия корреляционной связи использовали коэффициент Пирсона (r_p).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было выявлено повышение уровня белка в БАС при ЭАЭ ($0,47 \pm 0,01$ г/л) по сравнению с контрольной группой ($0,40 \pm 0,01$ г/л) и с введением ПАФ ($0,41 \pm 0,01$ г/л) ($p < 0,001$). Содержание альвеолярных фосфолипидов при аутоиммунной патологии, напротив, снижалось до $28,17 \pm 2,50$ мкмоль/г против $49,50 \pm 5,72$ мкмоль/г в контроле и $52,81 \pm 3,12$ мкмоль/г при введении адьюванта ($p < 0,001$). При этом у крыс с ЭАЭ

изменялся фракционный состав альвеолярных фосфолипидов: снижались фосфатидилхолин ($p < 0,001$), фосфатидилэтаноламин ($p < 0,001$), фосфатидная кислота ($p < 0,05$) и увеличивался лизофосфатидилхолин ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными величинами и данными при введении ПАФ (табл. 2).

Такое изменение фракционного спектра фосфолипидов сурфактанта при ЭАЭ, в частности низкое содержание поверхностно-активной фракции – фосфатидилхолина и, напротив, высокий уровень фракции, обладающей повреждающим действием на сурфактант – ЛФХ [9], обусловило ухудшение поверхностной активности лёгких (табл. 2).

Помимо этого, у крыс с ЭАЭ были определены положительные корреляционные связи между содержанием фосфатидилхолина и уровнем таких фракций как фосфатидилэтаноламин ($r_p = 0,682$, $p < 0,01$) и фосфатидная кислота ($r_p = 0,702$, $p < 0,01$). Интересная особенность синтеза фосфатидилхолина заключается в том, что этот фосфолипид может синтезироваться двумя путями. Первый путь заключается в метилировании фосфатидилэтаноламина, второй реализуется путём активации фосфатидной кислоты, которая является общим предшественником синтеза фосфо- и глицеролипидов [9]. Можно предположить, что снижение количества фосфатидилхолина сурфактанта в наших опытах могло быть обусловлено низким содержанием альвеолярных фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты.

Изучение коагуляционного гемостаза в контроле и у животных с введением ПАФ выявило, что показатели АЧТВ и ПВ артериальной крови были достоверно выше, чем в венозной (табл. 3).

Таблица 2.

Поверхностное натяжение и фракционный состав альвеолярных фосфолипидов при ЭАЭ в условиях введения финголимода ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных			
	интактные (n = 25)	ПАФ (n = 27)	ЭАЭ (энцефалитогенная смесь + ПАФ) (n = 25)	ЭАЭ + финголигод (n = 18)
Поверхностное натяжение (мН/м)				
Статическое	30,53±0,84	32,53±0,28 ^{&}	34,2±0,21 ^{&&&****}	28,39±0,39
Минимальное	18,92±0,55	20,07±0,24	23,53±0,28 ^{&&&***}	18,80±0,29
максимальное	39,98±0,84	41,67±0,24	43,73±0,20 ^{&&&***}	39,47±0,39
Фракции фосфолипидов (мкмоль/г)				
фосфатидилхолин	33,59±4,13	34,59±1,77	14,45±0,37 ^{&&&****}	33,96±1,14 ^{^^}
лизофосфатидилхолин	1,60±0,30	2,06±0,28	4,08±0,28 ^{&&&****}	2,04±0,17 ^{^^}
сфингомиелин	3,59±0,59	3,96±0,78	2,42±0,20	3,43±0,21 ^{^^}
фосфатидилсерин	2,59±0,37	2,85±0,77	1,80±0,14	2,50±0,18 ^{^^}
фосфатидилэтаноламин	4,41±0,55	4,68±0,31	2,56±0,22 ^{&&&****}	3,93±0,19 ^{^^}
фосфатидная кислота	2,44±0,36	2,59±0,42	1,47±0,20 ^{&*}	2,04±0,11 [^]
фосфатидилинозитол	1,95±0,47	2,17±0,44	1,38±0,23	1,84±0,09

Примечания: [&] – статистически значимые отличия от группы интактных животных; ^{*} – статистически значимые отличия от группы ПАФ; [^] – статистически значимые отличия от группы ЭАЭ. Уровни статистической значимости: 1 знака – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$; 3 знака – $p < 0,001$.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о влиянии лёгких на коагуляционный потенциал крови. Так, известна способность лёгочно-го эндотелия синтезировать факторы гемостаза и антигемостаза, которые и определяют роль лёгких в физиологических условиях как коагуляционного фильтра, и при этом обнаружено снижение гипокоагуляционной активности лёгких при патологических состояниях [10, 11]. В наших экспериментах гипокоагуляционная активность лёгких, характерная для контрольных животных, не выявлялась при ЭАЭ.

Наряду с этим, при аутоиммунной патологии мозга было выявлено удлинение АЧТВ в артериальной и венозной крови в отличие от контроля и введения животным ПАФ ($p < 0,001$, табл. 3). Аналогичные тенденции наблюдались и при изучении параметров внешнего механизма коагуляционного гемостаза: повышалось ПВ как артериальной, так и венозной крови ($p < 0,001$). Вследствие вышеназванных изменений наблюдали снижение АЧТВ арт/вен и ПВ арт/вен у животных при ЭАЭ по сравнению с контрольными величинами и с данными у крыс с ПАФ без введения энцефалитогенной смеси ($p < 0,001$).

При введении финголимода изменения сурфактанта лёгких, выявленные при ЭАЭ, устранялись. Так, содержание белка БАС снижалось до $0,40 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,001$), а уровень альвеолярных фосфолипидов возрастал до $49,73 \pm 3,46$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Сочетание ЭАЭ с введением финголимода сопровождалось увеличением таких фракций, как фосфатидилхолин ($p < 0,001$), сфингомиелин ($p < 0,01$), фосфатидилсерин ($p < 0,01$), фосфатидилэтаноламин ($p < 0,01$), фосфатидная кислота ($p < 0,05$). Уровень лизофосфатидилхолина при этом, напротив, уменьшался ($p < 0,001$, табл. 2). Подобные изменения фосфолипидных фракций сурфактанта закономерно приводили к повышению его поверхностно-активных свойств по сравнению с животными с ЭАЭ ($p < 0,001$, табл. 2).

Изучение коагуляционного гемостаза также выявило позитивные эффекты финголимода: воздействие на

S1P-рецепторы восстанавливало гипокоагуляционную активность лёгких – при сочетании ЭАЭ и введения финголимода наблюдали достоверное различие между АЧТВ и ПВ в крови «после лёгких» по сравнению с теми же параметрами «до лёгких» ($p < 0,01$, табл. 3).

Наряду с этим, финголигод снижал степень удлинения тромбопластинового и протромбинового времени, характерное для крыс с ЭАЭ (табл. 2). В результате данных влияний АЧТВ и ПВ у животных при ЭАЭ на фоне введения финголимода были ниже по сравнению с данными у крыс без использования иммуномодулятора ($p < 0,01$), но выше, чем в контроле и при введении ПАФ ($p < 0,01$). Наблюдаемые изменения были выявлены как в артериальной, так и в венозной крови (табл. 2).

Финголигод является первым представителем нового класса иммуномодуляторов, влияющим на S1P-рецепторы, сопряженные с G-белками. Продемонстрировано его влияние на четыре (S1P_{1,3,4,5}) из пяти подтипов рецепторов [12]. В экспериментальных исследованиях выявлено положительное влияние финголимода на восстановление нереспираторных функций лёгких при сосудистом и травматическом повреждении головного мозга [13, 14].

Основные терапевтические эффекты препарата связаны с воздействием на S1P₁-рецепторы лимфоцитов [15]. Установлено, что в физиологических условиях различное содержание S1P в крови и в интерстиции лимфоидных органов обуславливает градиент концентрации, который способствует сигнальной активации S1P₁-рецепторов лимфоцитов и дальнейшему выходу клеток из лимфатических узлов [16]. Финголигод способствует интернализации и деградации S1P₁-рецепторов лимфоцитов, что приводит к блокаде выхода лимфоцитов из периферических лимфоидных органов [17].

Развивающееся при применении финголимода снижение количества циркулирующих лимфоцитов, в том числе специфичных к антигенам ЦНС, способствует снижению аутореактивного повреждения головного мозга [18]. По-видимому, полное (сурфактант лёгких)

Таблица 3.

Показатели коагуляционного гемостаза при ЭАЭ в условиях введения финголимода ($M \pm m$)

Коагуляционные показатели		Группы животных			
		интактные (n = 25)	ПАФ (n = 27)	ЭАЭ (энцефалитогенная смесь + ПАФ) (n = 25)	ЭАЭ + финголигод (n = 18)
АЧТВ (с)	арт крови	35,20±1,70 [#]	37,93±2,11 [*]	49,87±1,41 ^{##&&&***}	44,00±0,71 ^{##&&&***^}
	вен крови	27,96±1,50	29,87±2,78	47,87±1,07 ^{##&&&***}	37,60±0,84 ^{##&&&***^}
АЧТВарт/АЧТВвен		1,28±0,04	1,28±0,05	1,06 ±0,05 ^{##&&&***}	1,19±0,03 [^]
ПВ (с)	арт крови	21,16±1,50 ^{###}	23,8±1,72 ^{###}	30,07±1,35 ^{##&&&***}	28,20±0,39 ^{##&&&***^}
	вен крови	15,68±0,40	16,47±1,18	27,20±1,18 ^{##&&&***}	21,1±0,39 ^{##&&&***^}
ПВарт/ПВвен		1,38±0,05	1,45±0,05	1,14±0,05 ^{##&&&***}	1,34±0,02 [^]

Примечания: [#] – статистически значимые отличия между артериальной и венозной кровью; [^] – статистически значимые отличия от группы интактных животных; ^{*} – статистически значимые отличия от группы ПАФ; [^] – статистически значимые отличия от группы ЭАЭ. Уровни статистической значимости: 1 знак – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$; 3 знака – $p < 0,001$.

или частичное (показатели гемостаза) восстановление нереспираторных функций лёгких у животных с ЭАЭ на фоне введения финголимода, наблюдаемое в наших экспериментах, можно объяснить уменьшением активности иммунопатологического процесса в ЦНС. Учитывая способность финголимода проникать через гематоэнцефалический барьер, а также данные о его ограничивающем влиянии на демиелинизацию головного мозга через $S1P_{1,3,5}$ -рецепторы олигодендроцитов [19], нельзя исключить и нейропротекторный эффект данного препарата.

Заключение

Таким образом, финголигод оказывает корректирующее влияние на показатели сурфактанта и гемостаз-регулирующую активность лёгких. Полученные результаты свидетельствуют об участии сфингозин-1-фосфатных механизмов в патогенезе нарушений нереспираторных функций лёгких при аутоиммунной патологии мозга.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные аспекты диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117 (2-2): 96-102. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106
2. Уракова М.А., Брындина И.Г. Метаболические функции лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(S): 74.
3. Karpus W.J. Cytokines and Chemokines in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2020; 204 (2): 316-26. DOI: 10.4049 / jimmunol.1900914
4. Huwiler A., Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacol. Ther.* 2018; 185: 34-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.001
5. Nagahashi M., Abe M., Sakimura K., Takabe K., Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in inflammation and cancer progression. *Cancer. Science.* 2018; 109(12): 3671-3678. DOI: 10.1111/cas.13802
6. Li Z., Liu W.H., Han S., Peng B.W., Yin J., Wu Y.L., He X.H., Li W.X. Selective inhibition of CCR7(-) effector memory T cell activation by a novel peptide targeting Kv1.3 channel in a rat experimental autoimmune encephalomyelitis model. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(35): 29479-29494. DOI: 10.1074/jbc.M112.379594
7. 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
8. 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. *Respir. Res.* 2019; 20(1): 274. DOI: 10.1186/s12931-019-1229-1
9. Agassandian M., Mallampalli R.K. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831(3): 612-625. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2012.09.010
10. Przysinda A., Feng W., Li G. Diversity of Organism-Wide and Organ-Specific Endothelial Cells. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22(4): 19. DOI: 10.1007/s11886-020-1275-9
11. Уракова М.А. Изменение коагуляционной активности лёгких при внутрижелудочковом кровоизлиянии и ишемии головного мозга. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(1-1S): 125.
12. Vollmer B., Ontaneda D., Bandyopadhyay A., Cohn S. Nair K., Sil-lau S., Bermel R.A., Corboy J.R., Fox R.J., Vollmer T., Cohen J.A., Alvarez E., Hersh C.M. Discontinuation and comparative effectiveness of dimethyl fumarate and fingolimod in 2 centers. *Neurol. Clin. Pract.* 2018; 8(4): 292-301. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000487

13. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на кровенаполнение, водный баланс лёгких и дисфункцию эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте. Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы: Материалы Всероссийской научной конференции. 2018: 88-92.
14. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на функциональную активность альвеолярных макрофагов при черепно-мозговой травме в эксперименте. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(S): 95.
15. Nagahashi M., Abe M., Sakimura K., Takabe K., Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in inflammation and cancer progression. *Cancer Science.* 2018; 109(12): 3671-3678. DOI: 10.1111/cas.13802
16. Gomez-Larrauri A., Presa N., Dominguez-Herrera A., Ouro A., Trueba M., Gomez-Muñoz A. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology. *Essays. Biochem.* 2020; 64(3): 579-589. DOI: 10.1042/EBC20190091
17. Chaudhry B.Z., Cohen J.A., Conway D.S. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(4): 859-873. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-4. PMID: 28812220
18. Chang C.H., Randolph G.J. Sphingosine-1-Phosphate as the Lymphocyte's Ticket to Ride and Survive. *Dev. Cell.* 2017; 19(41): 576-578. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.06.006
19. Hunter S.F., Bowen J.D., Reder A.T. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2016; 30: 135-147. DOI: 10.1007/s40263-015-0297-0

References

1. Boyko A.N., Gusev E.I. [Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117(2-2): 92-106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106 (in Russian)
2. Urakova M.A., Bryndina I.G. [Metabolic functions of the lungs in experimental autoimmune encephalomyelitis]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2015; 17(S): 74. (in Russian)
3. Karpus W.J. Cytokines and Chemokines in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2020; 204 (2): 316-26. DOI: 10.4049 / jimmunol.1900914
4. Huwiler A., Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacol. Ther.* 2018; 185: 34-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.001
5. Nagahashi M., Abe M., Sakimura K., Takabe K., Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in inflammation and cancer progression. *Cancer. Science.* 2018; 109(12): 3671-3678. DOI: 10.1111/cas.13802
6. Li Z., Liu W.H., Han S., Peng B.W., Yin J., Wu Y.L., He X.H., Li W.X. Selective inhibition of CCR7(-) effector memory T cell activation by a novel peptide targeting Kv1.3 channel in a rat experimental autoimmune encephalomyelitis model. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(35): 29479-29494. DOI: 10.1074/jbc.M112.379594
7. 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
8. 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. *Respir. Res.* 2019; 20(1): 274. DOI: 10.1186/s12931-019-1229-1
9. Agassandian M., Mallampalli R.K. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831(3): 612-625. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2012.09.010
10. Przysinda A., Feng W., Li G. Diversity of Organism-Wide and Organ-Specific Endothelial Cells. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22(4): 19. DOI: 10.1007/s11886-020-1275-9
11. Urakova M.A. [Changes in the coagulation activity of the lungs with intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia] *Gematologiya i transfuziologiya. [Hematology and Transfusiology]*. 2014; 59(1-1S):125 (in Russian)
12. Vollmer B., Ontaneda D., Bandyopadhyay A., Cohn S. Nair K., Sil-lau S., Bermel R.A., Corboy J.R., Fox R.J., Vollmer T., Cohen J.A., Alvarez E., Hersh C.M. Discontinuation and comparative effective-

-
- ness of dimethyl fumarate and fingolimod in 2 centers. *Neurol. Clin. Pract.* 2018; 8(4): 292-301. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000487
13. Urakova M.A., Bryndina I.G. [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 Russian)
 14. Urakova M.A., Bryndina I.G. [Effect of fingolimod on the functional activity of alveolar macrophages in traumatic brain injury in experiment]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology]*. 2017; 19(S): 95. (in Russian)
 15. Nagahashi M., Abe M., Sakimura K., Takabe K., Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in inflammation and cancer progression. *Cancer Science*. 2018; 109(12): 3671-3678. DOI: 10.1111/cas.13802
 16. Gomez-Larrauri A., Presa N., Dominguez-Herrera A., Ouro A., Trueba M., Gomez-Muñoz A. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology. *Essays. Biochem.* 2020; 64(3): 579-589. DOI: 10.1042/EBC20190091
 17. Chaudhry B.Z., Cohen J.A., Conway D.S. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4): 859-873. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-4. PMID: 28812220
 18. Chang C.H., Randolph G.J. Sphingosine-1-Phosphate as the Lymphocyte's Ticket to Ride and Survive. *Dev. Cell*. 2017; 19(41): 576-578. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.06.006
 19. Hunter S.F., Bowen J.D., Reder A.T. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2016; 30: 135-147. DOI: 10.1007/s40263-015-0297-0

Сведения об авторах:

Уракова Мария Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7417-3305>

Брындина Ирина Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>