

А. В. Смирнов, И. Н. Тюренков, Д. А. Бакулин, Ю. И. Великородная, Н. Г. Паньшин, А. В. Чернышев, В. Э. Пустынников [✉], Н. С. Болохов, А. А. Похлебин, Р. П. Самусев, В. С. Замараев, Д. Ю. Гуров, А. И. Краюшкин, Л. С. Быхалов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

[✉] Pustynnikov200122@gmail.com

КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ПРОИЗВОДНЫМ ГАМК

3.3.2 – Патологическая анатомия; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология

Аннотация. Сахарный диабет (СД) в настоящее время рассматривают как серьезную эпидемию во всем мире. Он является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний и смертности пациентов. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) в отсутствие ИБС, пороков сердца, артериальной гипертензии и др. является многофакторным заболеванием, приводящим к гипертрофии желудочков, интерстициальным фиброзным изменениям сердца и сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** Моделирование СД производилось в течение шести месяцев, после этого в течение месяца производили лечение сукцикардом и аминалоном. После лечения изучали морфологические изменения в сердце, измеряли массу сердца, диаметр кардиомиоцитов и выраженность фиброза в миокарде левого желудочка. **Результаты и обсуждение.** У животных с СД выявлено развитие гипертрофии и фиброзирование миокарда левого желудочка (ЛЖ). Возрастные изменения способствовали усилению выраженности фиброза. Применение сукцикарда при СД продемонстрировало выраженное протективное влияние, что проявлялось восстановлением морфометрических параметров в миокарде левого желудочка и может быть связано с мембрано- и кардиопротекторными свойствами сукцикарда, направленными на нормализацию метаболических процессов в кардиомиоцитах и защиту эндотелия сосудов. **Заключение.** Полученные данные подтверждают перспективность использования сукцикарда для коррекции морфологических и функциональных нарушений миокарда при диабетической кардиомиопатии, особенно в условиях коморбидных состояний, таких как сахарный диабет и старение.

Ключевые слова: сердце, сахарный диабет, сукцикард, фиброз, гипертрофия

A. V. Smirnov, I. N. Tyurenkov, D. A. Bakulin, Y. I. Velikorodnaya, N. G. Panshin, A. V. Chernyshev, V. E. Pustynnikov [✉], N. S. Bolokhov, A. A. Pokhlebin, R. P. Samusev, V. S. Zamaraev, D. Yu. Gurov, A. I. Krayushkin, L. S. Bykhalov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[✉] Pustynnikov200122@gmail.com

CORRECTION OF STRUCTURAL DAMAGE ASSOCIATED WITH GABA-DERIVED DIABETIC CARDIOMYOPATHY

3.3.2 – Pathological anatomy; 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is currently considered a serious epidemic worldwide and is the leading cause of cardiovascular disease and mortality in patients with DM. Diabetic cardiomyopathy (DCM) in the absence of coronary heart disease, heart defects, arterial hypertension, etc. is a multifactorial disease leading to ventricular hypertrophy, interstitial fibrotic changes in the heart and heart failure. **Materials and methods.** The modeling of diabetes was carried out for six months, after which treatment with succicard and aminalton 1000 mg/kg. The negative control group was administered

physiological saline. After treatment, morphological changes in the heart were studied, heart weight, cardiomyocyte diameter and fibrosis severity in the left ventricular myocardium were measured. **Results and discussion.** The animals with DM showed the development of hypertrophy and fibrosis of the left ventricular (LV) myocardium. Age-related changes contributed to an increase in the severity of fibrosis. The use of succicard in DM demonstrated a pronounced protective effect, which was manifested by the restoration of morphometric parameters in the left ventricular myocardium and may be associated with the membrane and cardioprotective properties of succicard, aimed at normalizing metabolic processes in cardiomyocytes and protecting the vascular endothelium. **Conclusions.** The obtained data confirm the prospects of using succicard for the correction of morphological and functional myocardial disorders in diabetic cardiomyopathy, especially in conditions of comorbid conditions such as diabetes mellitus and aging.

Keywords: heart, diabetes mellitus, succicard, fibrosis, hypertrophy

Сахарный диабет (СД) в настоящее время все чаще начинают рассматривать как серьезную мировую эпидемию.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) постановила, что к 2040 г. распространенность СД может достичь 10,4 % мирового населения, что составит около 642 млн человек [1].

Риск осложнений сахарного диабета особенно велик у пожилых больных. Среди осложнений СД важная роль отдается нарушениям глюкозного и липидного видов обмена, развивающимся на фоне инсулинорезистентности [2, 3], что способствует инициации и прогрессии повреждения эндотелия и увеличению сосудистой проницаемости. Также оксидативный стресс, нитрозативный стресс и воспаление, являющиеся предикторами развития СД, могут стимулировать развитие диабетической кардиомиопатии (ДКМП) [4, 5].

На более поздних стадиях ДКМП наблюдаются выраженные изменения в структуре и функции сердца.

Одними из ключевых морфологических проявлений являются гипертрофия и фиброзирование левого желудочка (ЛЖ), которые развиваются в ответ на хроническую перегрузку сердца метаболическими факторами и сопровождаются прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией, что приводит к снижению фракции выброса, уменьшению насосной функции сердца и, в конечном итоге, к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

Осложнения СД, связанные с сердечной мышцей, сильно повышают риск развития инфаркта миокарда, что требует применения эффективных терапевтических подходов, направленных не только на контроль уровня глюкозы, но и на защиту сердечно-сосудистой системы. Существующие сахароснижающие методы лечения не направлены на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, а в некоторых случаях могут даже ухудшать течение сердечной недостаточности [7].

ГАМК-ергическая система является перспективной мишенью для поиска препаратов с комплексной поливалентной активностью, направленных на предупреждение развития осложнений СД. Разработанные комбинированные производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), например сукцикард (4-фенилпирацетам в комбинации с янтарной кислотой, 2 : 1), обладающий цитопротекторными свойствами, что позволяет рассматривать данное вещество в качестве кандидата для лечения сахарного диабета [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать структурные повреждения в миокарде, развитие фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов на модели экспериментального сахарного диабета 2-го типа у стареющих животных с учетом фармакологической коррекции производным ГАМК.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 18 беспородных крысах в возрасте 12 месяцев на начало эксперимента, полученных из питомника лабораторных животных (ФГУП питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская обл.).

Грызуны содержались в специализированных пластиковых клетках (545 × 395 × 200 мм). В качестве подстилки использовались древесные гранулы (пеллеты), которые после введения стрептозотоцина и развития полиурии менялись ежедневно. Животные получали круглосуточный доступ к пище и воде. Световой режим составлял 12/12 часов день-ночь. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ВолгГМУ, протокол № 2022/116 от 04.03.2022 г.

Эксперимент произведен на белых беспородных крысах, которых в возрасте 12 месяцев подвергали моделированию сахарного диабета в течение 6 месяцев путем введения стрептозотоцина [60 мг/кг, Cat No. 14653, Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd. (SRL), Индия] через 15 минут

после введения никотинамида (230 мг/кг, Sigma-Aldrich, США). Производили контроль уровня глюкозы в крови через 3 суток и через 6 месяцев, при наличии гипергликемии в течение 6 месяцев (от 10 до 18 ммоль/л) включали в исследование [9].

После наблюдения за животными в течение 6 месяцев от моделирования патологии животных разделяли на группы. Первую группу животных ($n = 6$) составляли интактные крысы в возрасте 19 месяцев. Вторую группу животных составляли крысы в возрасте 19 месяцев с экспериментальным сахарным диабетом, получавшие 0,9%-й раствор NaCl. Третью группу животных составляли крысы в возрасте 19 месяцев с экспериментальным сахарным диабетом, получавшие в качестве терапии аминалон в дозе 1000 мг/кг.

Четвертую группу животных составляли крысы в возрасте 19 месяцев с экспериментальным сахарным диабетом, получавшие в качестве терапии исследуемое производное ГАМК – сукцикард (4-фенилпирацетам в сочетании с янтарной кислотой, 2 : 1) в дозе 50 мг/кг.

Соединения вводили на протяжении 4 недель каждый день по одному разу внутривенно.

Эвтаназию проводили декапитацией при наркотизировании хлоралгидратом в дозе 400 мг/кг, внутрибрюшинно. Образцы тканей сердца фиксировали в растворе забуференного формалина. Изготавливали парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм. Производили их окрашивание гематоксилином и трихромом по Массону.

Фотодокументирование препаратов производили с использованием видео/фотокамеры AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия), установленной на световом микроскопе AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. При морфометрическом исследовании использовали программу Zeiss Zen Pro 2.3 2021 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия), определяли диаметр кардиомиоцитов левого желудочка. Фиброз оценивали полуколичественным методом в субэпикардальной, интрамуральной и эпикардальной областях миокарда левого желудочка.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «Statistica 10.0» (USA). При проверки выборки на нормальность проводили тест Колмогорова – Смирнова. Сравнение независимых выборок проводили непараметрическим методом (критерий Краскела – Уоллиса с посттестом Данна). Гипоте-

зу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании сердца крыс интактной группы престарческого возраста (19 мес.) выявлено, что средняя масса сердца составила $(199 \pm 1,53)$ г, обнаружены явления интерстициального фиброза у части животных в миокарде левого желудочка. Отмечались явления слабовыраженного периваскулярного фиброза в субэпикардальных областях миокарда, что отражает увеличение степени фиброзирования с возрастом. По всей видимости, это основано на увеличении действия хронического воспаления и окислительного стресса на фоне старения (рис. 1 а).

Морфометрическое исследование диаметра кардиомиоцитов левого желудочка у интактных крыс выявило средний диаметр кардиомиоцитов – $(14,95 \pm 0,22)$ мкм (рис. 2 б).

При изучении миокарда животных с сахарным диабетом средняя масса сердца составила $(207,33 \pm 1,98)$ г, что на 4 % меньше, чем у животных интактной группы. Отмечены наиболее выраженные признаки умеренно выраженного мелкоочагового интерстициального фиброза в интрамуральных отделах миокарда левого желудочка. Кроме того, в единичных случаях обнаружен слабо выраженный фиброз в субэпикардальных областях. В субэндокардиальных областях у большинства экспериментальных животных были отмечены явления интерстициального фиброза, при чем в единичные случаях – в папиллярных мышцах (рис. 1 б). Диаметр кардиомиоцитов левого желудочка составил $(16,40 \pm 0,29)$ мкм, увеличение размеров кардиомиоцитов – 8,9 % (при $p < 0,001$) (рис. 2 б).

У крыс третьей группы (сахарный диабет, лечение миналоном) средняя масса сердца составила $(206,33 \pm 1,93)$ г, что на 0,48 % меньше, чем у животных с экспериментальным СД. В миокарде левого желудочка выявлялась умеренная гипертрофия в сочетании с участками, в которых наблюдались атрофические изменения в кардиомиоцитах (рис. 1 в). Отмечены явления периваскулярного и интерстициального фиброза в интрамуральных областях миокарда. Средний диаметр кардиомиоцитов левого желудочка у животных 3-й группы снижался на 5,43 % ($p > 0,05$), по сравнению с группой животных с СД без лечения, и составил $(15,52 \pm 0,22)$ мкм (рис. 2 б).

Средняя масса сердца животных с СД, получавших в качестве терапии сукцикард (4-я группа), составила ($201 \pm 1,63$) г, что на 2,89 % меньше, чем у животных 2-й группы с СД. В миокарде левого желудочка отмечено преобладание участков с умеренной гипертрофией, сочетавшихся с участками атрофических изменений (рис. 1 г).

Были выявлены единичные явления периваскулярного и интерстициального фиброза в субэпикардиальных областях миокарда. Кардиомиоциты левого желудочка животных этой группы в диаметре были меньше на 13,12 % (при $p < 0,0001$) по сравнению со 2-й группой животных с СД [$(14,254 \pm 0,27)$ мкм] (рис. 2 б).

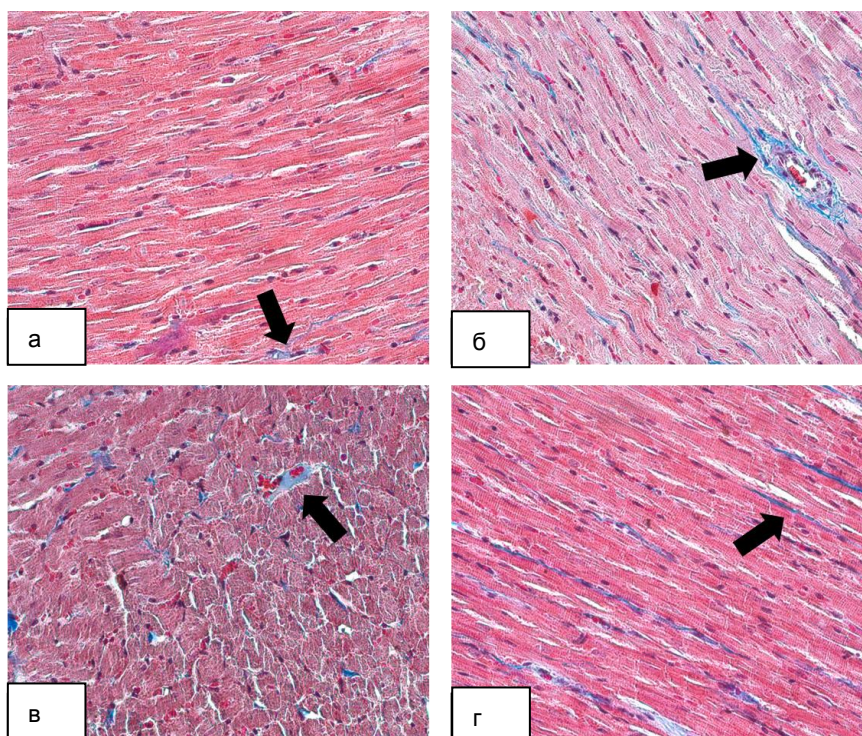


Рис. 1. Структурные изменения миокарда левого желудочка:
а – 1-я группа, миокард крысы в возрасте 19 мес.; б – 2-я группа, миокард крысы в возрасте 19 мес. с экспериментальным сахарным диабетом; в – 3-я группа, миокард крысы в возрасте 19 мес. с экспериментальным сахарным диабетом, получавшей аминалон; г – 4-я группа, миокард крысы в возрасте 19 мес. с экспериментальным сахарным диабетом, получавшей сукцикард.
Окраска по Массону. $\times 400$. Черные стрелки – соединительная ткань, участки фиброзирования

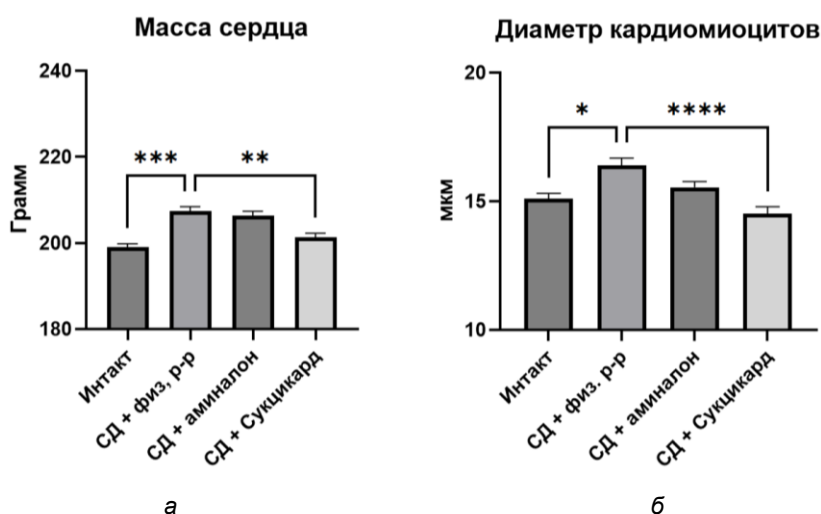


Рис. 2. Результаты измерения массы сердца (а); результаты морфометрии кардиомиоцитов миокарда (б);
* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Обнаруженные нами данные указывают на значимое повышение диаметра кардиомиоцитов у животных с сахарным диабетом. Это говорит о развившейся гипертрофии миокарда. Так как в кардиомиоцитах хорошо видна поперечная исчерченность, формирующаяся за счет миофибрилл, можно подтвердить сохранность миофибрилл и отметить отек кардиомиоцитов. Подтверждает все это увеличение средней массы сердца животных с сахарным диабетом.

Было отмечено развитие мелкоочагового интерстициального фиброза в интрамуральных отделах миокарда у животных со стрептозотацин-никотинамид-индуцированным СД (модель СД 2-го типа). Подобные изменения были обнаружены ранее при стрептозотацин-индуцируемом СД (модель СД 1-го типа) [10], что свидетельствует о метаболических нарушениях кардиомиоцитов при СД, характерных для ДКМП. На модели СД 2-го типа показано, что сукцикард способствует снижению массы сердца, уровня фиброза в левом желудочке, уменьшению выраженности гипертрофии кардиомиоцитов левого желудочка у крыс, что подтверждается значимым снижением диаметра кардиомиоцитов. Стоит отметить, что в проведенном эксперименте использовались крысы престарелого возраста (19 мес.), у которых уже наблюдалось развитие фиброза, связанного с воз-

растными изменениями в сердце, на фоне которых развивались патологические изменения в результате моделирования сахарного диабета, усугубляющие метаболические нарушения в миокарде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют, что у крыс престарелого возраста развитие диабетической кардиомиопатии сопровождается значительными морфологическими изменениями в миокарде, включая гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз. Возрастные изменения, такие как старческие изменения миокарда, усиливают патологические эффекты сахарного диабета, что подчеркивает важность учета коморбидных состояний при моделировании патологии.

Применение сукцикарда при СД показало выраженное кардиопротективное влияние, выражающееся в уменьшении гипертрофии кардиомиоцитов и снижении степени фиброза, что может быть обусловлено мембрано- и цитопротективным действием производного ГАМК – сукцикарда (4-фенилпирацетам в комбинации с янтарной кислотой, 2 : 1). Это подчеркивает перспективность дальнейших исследований использования сукцикарда в коррекции морфологических нарушений, развивающихся при диабетической кардиомиопатии, особенно в условиях старения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123.
2. Hoek A. G., Dal Canto E., Wenker E. et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024;67(4):574–601. doi: 10.1007/s00125-023-06068-2.
3. De Geest B., Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022;11(4):784. doi: 10.3390/antiox11040784.
4. Yameny A. A. Diabetes Mellitus Overview 2024. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2024;10(3):641–645. doi: 10.21608/jbaar.2024.382794.
5. Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Морковин Е. И. и др. Гипогликемическое действие комбинации ситаглиптина с аминоксантином при экспериментальном сахарном диабете. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):536–548. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-536-548.
6. Tan Y., Zhang Z., Zheng C. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):585–607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.
7. Zakir M., Ahuja N., Surksha M. A. et al. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. *Cureus*. 2023;15(9):e45835. doi: 10.7759/cureus.45835.
8. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и её производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):211–227. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227.
9. Бакулин Д. А., Тюренков И. Н., Верхоляк Д. В. и др. Влияние нового циклического производного ГАМК на функциональное состояние эндотелия в условиях длительного экспериментального сахарного диабета. *Лекарственный вестник*. 2023;24(3(91)):16–20.
10. Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Бакулин Д. А. и др. Патоморфоз экспериментальной диабетической кардиомиопатии при фармакологической коррекции сукцикардом. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2023;20(1):53–57.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators based on the Federal Diabetes Register data for the period 2010–2022. *Saharnyj diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ).
2. Hoek A. G., Dal Canto E., Wenker E. et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024;67(4):574–601. doi: 10.1007/s00125-023-06068-2.
3. De Geest B., Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022;11(4):784. doi: 10.3390/antiox11040784.
4. Yameny A. A. Diabetes Mellitus Overview 2024. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2024;10(3):641–645. doi: 10.21608/jbaar.2024.382794.
5. Kurkin D. V., Bakulin D. A., Morkovin E. I. et al. Hypoglycemic effect of the combination of sitagliptin with amino-guanidine in experimental diabetes mellitus. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):536–548. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-536-548. (In Russ).
6. Tan Y., Zhang Z., Zheng C. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):585–607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.
7. Zakir M., Ahuja N., Surksha M. A. et al. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. *Cureus*. 2023;15(9):e45835. doi: 10.7759/cureus.45835.
8. Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Smirnov A. V. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in aged animals. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):211–227. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227. (In Russ).
9. Bakulin D. A., Tyurenkov I. N., Verkholiyak D. V. et al. The effect of a new cyclic GABA derivative on the functional state of the endothelium under prolonged experimental diabetes mellitus. *Drug Bulletin*. 2023;24(3(91)): 16–20. (In Russ).
10. Tyurenkov I. N., Smirnov A. V., Bakulin D. A. et al. Pathomorphosis of experimental diabetic cardiomyopathy during pharmacological correction with Succicard. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2023;20(1):53–57. (In Russ).

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, alexeysmirnov.volggmu@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Иван Николаевич Тюренков – чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, доцент, fibfuv@mail.ru

Юлия Ивановна Великородная – научный сотрудник, alta-u@mail.ru

Николай Геннадьевич Паньшин – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, panshin_nikolay@mail.ru

Артем Валерьевич Чернышев – ординатор, 4bobgrey4@gmail.com

Владислав Эдуардович Пустынников – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакологии и фармации института НМФО ВолгГМУ, Pustynnikov200122@gmail.com

Никита Сергеевич Болохов – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакологии и фармации института НМФО ВолгГМУ, neekit.main@gmail.com

Александр Андреевич Похлебин – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакологии и фармации института НМФО ВолгГМУ, spohlebin12340@mail.ru

Рудольф Павлович Самусев – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии, samusev_rudolf@mail.ru

Валерий Семенович Замараев – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, vszamaraev@mail.ru

Дмитрий Юрьевич Гуров – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, gurov007@mail.ru

Александр Иванович Крайюшкин – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии, krayushkin_ai@mail.ru

Быхалов Леонид Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, Волгоград, Россия. leonby-vgd@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Этические требования соблюдены. Текст не сгенерирован нейросетью.

Статья поступила в редакцию 16.12.2024; одобрена после рецензирования 14.01.2025; принята к публикации 14.02.2025.

Information about the authors

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, alexeysmirnov.volggmu@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, fibfuv@mail.ru

Yulia I. Velikorodnaya – Research Associate, alta-u@mail.ru,

Nikolay G. Panshin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, panshin_nickolay@mail.ru

Artem V. Chernyshev – Resident, 4bobgrey4@gmail.com

Vladislav E. Pustynnikov – Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology, Pharmacology, and Pharmacy, Institute of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University, Pustynnikov200122@gmail.com

Nikita S. Bolokhov – Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology, Pharmacology, and Pharmacy, Institute of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University, neekit.main@gmail.com

Alexander A. Pokhlebin – Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology, Pharmacology, and Pharmacy, Institute of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University, spohlebin12340@mail.ru

Rudolf P. Samusev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, samusev_rudolf@mail.ru

Valery S. Zamaraev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, Professor of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology with a course in clinical Microbiology, vszamaraev@mail.ru

Dmitry Yu. Gurov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, gurov007@mail.ru

Alexander I. Krayushkin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, krayushkin_ai@mail.ru

Leonid Sergeevich Bykhalov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, leonby-vgd@yandex.ru

The authors declare no conflict of interest. Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network. The article was submitted 16.12.2024; approved after reviewing 14.01.2025; accepted for publication 14.02.2025.