

DOI: 10.7868/S2658655X26020049
УДК 612

Экспериментальная статья

Влияние кромогликата натрия и интрамуральных ганглиев на экспрессию гена рецептора интерлейкина-13 в трахеях и бронхах крыс с астмой

В.М. Кирилина^{1,*}, П.М. Маслюков², О.Е. Смирнова¹, Л.Е. Блажевич¹

¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация

²Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

**E-mail: kirilina@petsu.ru*

Аннотация. Экспрессия генов и рецепторов к интерлейкину-13 (IL13R) играет большую роль в развитии аллергической астмы. В данной статье приводятся результаты исследования уровня экспрессии гена IL13R в трахеях и бронхах с овальбумин-индуцированной астмой. Были исследованы образцы респираторного тракта крыс популяции Вистар при помощи метода ПЦР в режиме реального времени. В результате исследований установлено, что содержание мРНК, кодирующей IL13R, увеличивается у крыс при развитии у них бронхиальной астмы. В бронхах, где присутствовали ганглии, содержание исследуемой мРНК было более высоким, чем в препаратах бронхов без ганглиев. Стабилизация мембран тучных клеток кромогликатом натрия снижала синтез исследуемой мРНК. Влияние кромогликата натрия на снижение содержания мРНК в различных участках респираторного тракта достигается в разные временные интервалы и зависит от присутствия местных нервных структур. В участках, где интрамуральные ганглии присутствуют, подавление синтеза мРНК гена IL13R достигается медленнее, а в участках, лишенных ганглиев, наоборот, быстрее. В результате проведенного исследования сделано следующее предположение: система «тучные клетки – нейроны интрамурального ганглия» способствует увеличению экспрессии генов IL13R.

Ключевые слова: рецепторы к интерлейкину-13 (IL13R), тучные клетки, интрамуральный ганглий, кромогликат натрия

Финансирование. Исследование проведено на внебюджетные средства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

Соблюдение этических стандартов. Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по медицинской этике Петрозаводского государственного университета (протокол № 46 от 23 сентября 2022 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ВМК, ПММ, ОЕС, ЛЕБ – идея работы и планирование эксперимента; ОЕС, ЛЕБ – сбор данных; ОЕС, ЛЕБ, ВМК – обработка данных; ВМК, ПММ, ОЕС, ЛЕБ – написание и редактирование статьи.

Ссылка для цитирования: Кирилина В.М., Маслюков П.М., Смирнова О.Е., Блажевич Л.Е. Влияние хромогликата натрия и интрамуральных ганглиев на экспрессию гена рецептора интерлейкина-13 в трахеях и бронхах крыс с астмой. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 2. С. 469–485.
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26020049>

DOI: 10.7868/S2658655X26020049

Experimental article

The Effect of Sodium Cromoglycate and Intramural Ganglia on Interleukin-13 Receptor Gene Expression in the Trachea and Bronchi of Rats with Asthma

V.M. Kirilina^{1,*}, P.M. Maslyukov², O.E. Smirnova¹, L.E. Blazhevich¹

¹*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation*

²*Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation*

*E-mail: kirilina@petrsu.ru

Abstract. The expression of interleukin-13 (IL13R) genes and receptors plays a crucial role in the development of allergic asthma. This article presents the results of a study of the expression level of the IL13R gene in tracheas and bronchi with ovalbumin-induced asthma. Samples of the respiratory tract of Wistar rats were examined using real-time PCR. As a result of the research, it was found that the content of mRNA encoding IL13R increases in rats if they develop bronchial asthma. In bronchi with ganglia, the content of the mRNA under study was higher than in bronchial preparations without ganglia. Stabilization of mast cell membranes with sodium cromoglycate reduced the synthesis of the mRNA under study. The effect of sodium cromoglycate on the reduction of mRNA content in different parts of the respiratory tract is achieved at different time intervals and depends on the presence of local nervous structures. In areas where intramural ganglia are present, suppression of IL13R mRNA synthesis is achieved more slowly, while in areas devoid of ganglia, on the contrary, it is faster. As a result of the study, the following assumption was made: the system “mast cells – neurons of the intramural ganglion” promotes an increase in the expression of IL13R genes.

Keywords: IL13R, mast cells, intramural ganglion, sodium cromoglycate

Funding. The study was conducted using non-budgetary funds from the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Petrozavodsk State University.

Ethics declarations. The animal experiments were conducted in accordance with international guidelines for biomedical research with laboratory animals and were approved by the Medical Ethics Commission of Petrozavodsk State University (Protocol No. 46 dated September 23, 2022).

Conflict of interests. The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. VMK, PMM, OES, LEB – the idea of the work and the planning of the experiment were; OES, LEB – data collecting; OES, LEB, VMK – data processing; VMK, PMM, OES, LEB – writing and editing the article.

For Citation: Kirilina V.M., Maslyukov P.M., Smirnova O.E., Blazhevich L.E. The Effect of Sodium Cromoglycate and Intramural Ganglia on Interleukin-13 Receptor Gene Expression in the Trachea and Bronchi of Rats with Asthma. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(2):469–485. (In Russ.)
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26020049>

ВВЕДЕНИЕ

Передача сигналов цитокина – интерлейкина-13 (IL-13) – на соответствующие рецепторы играет одну из ключевых ролей в развитии патологических состояний, в том числе бронхиальной астмы. IL-13 выделяется тучными клетками в период их дегрануляции, участвует в развитии аллергической реакции, приводит к увеличению сократительной активности гладкой мышцы респираторного тракта [1], а также способствует повышенной выработке слизи в дыхательных путях и развитию гиперреактивности [2]. В связи с этим данный цитокин занимает значимое место в патогенезе астмы. Блокада рецепторов к IL-13 приводила к уменьшению бронхиальной гиперреактивности у мышей [3]. В бронхоальвеолярной жидкости и в крови лиц, страдающих бронхиальной астмой, наблюдается повышенное содержание IL-13 [4].

IL-13 может связаться с одним из воспринимающих его рецепторов – IL-13R1 и IL-13R2. Рецептор первого типа состоит из субъединиц IL-4R α в комплексе с IL-13R α 1. Он встречается в эпителиальных клетках бронхов, гладкомышечных клетках, фибробластах, кератиноцитах. Этот рецептор способен воспринимать как молекулы IL-13, так и молекулы IL-4, поскольку эти цитокины схожи на генетическом уровне. IL-13R α 1 принимает участие в продукции IgE, развитии гиперчувствительности, выработке слизи и продукции эотаксина [5]. В составе рецептора имеются участки, содержащие аминокислоту пролин. Эти участки могут связывать янускиназы JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 [6], биохимические процессы которых тесно связаны с молекулой STAT6. Эта молекула может играть существенную роль в патогенезе астмы. При условии отсутствия этой молекулы у мышей IL-13 не мог вызывать у них гиперреактивность бронхов [7, 8].

Вторым рецептором, с которым способен связываться IL-13, является IL-13R α 2. С этим рецептором, в отличие от рецептора первого типа, способен связываться только цитокин IL-13, в то время как цитокин IL-4 такой способностью не обладает [9]. Мыши, у которых рецептор IL-13R α 2 был устранин, обладали меньшей

бронхиальной гиперчувствительностью и воспалением по сравнению с контрольными животными в случае, когда на них воздействовали аллергенами домашней пыли [10].

Тем не менее вопрос о влиянии тучных клеток и нейронов интрамурального ганглия на экспрессию генов IL13R изучен недостаточно. В то же время в условиях развития воспаления нейронам интрамуральных ганглиев и особенно тучным клеткам принадлежит значимая роль.

Мастоциты участвуют в местных иммунных реакциях, протекающих в стенках трахеи и бронхов при развитии астмы. Процесс выделения из гранул мастоцитов медиаторов, цитокинов, протеаз, лейкотриенов называется дегрануляцией. Эти соединения, воздействуя на окружающие ткани, принимают участие в развитии бронхоконстрикторных реакций, а также реакций воспаления. Различные тучно-клеточные цитокины опосредуют разные эффекты, но IL-13 играет ключевую роль в патогенезе. Этот цитокин оказывает один из самых сильных констрикторных эффектов на бронхи, усиливая тем самым приступы удушья.

Патогенез бронхиальной астмы нельзя рассматривать без учета нервных структур. Интрамуральные метасимпатические ганглии представляют собой группы нейронов, объединенных в единую автономную систему регуляции стенки трахеи или бронхов. Прежде всего они регулируют тонус гладкой мышцы, определяя тем самым величину просвета трахеи или бронха. Также нейроны ганглия способны участвовать в нейрогенном воспалении, выделяя медиаторы нейрокинин А и субстанцию Р. Эти соединения, воздействуя на мембраны тучных клеток, вызывают их дегрануляцию с запуском аллергической реакции. В процессе дегрануляции выделяются все факторы воспаления, в том числе цитокин IL-13 [11], таким образом, можно выдвинуть гипотезу, что интрамуральный метасимпатический ганглий будет оказывать стимулирующее влияние на экспрессию цитокиновых рецепторов и, в частности, IL13R. Подтверждение или опровержение этой гипотезы будет представлять собой новый научный результат.

Устранить эффект дегрануляции тучных клеток можно при помощи кромонов – стабилизаторов мембран. Одним из распространенных кромонов является кромогликат натрия, широко применяемый в лечении астмы по причине его терапевтической эффективности и в связи с отсутствием у этого препарата побочных эффектов. Кромогликат натрия предотвращает тучно-клеточную дегрануляцию, не допуская выброса медиаторов, цитокинов, лейкотриенов и протеаз в тканях бронхов. Таким образом, можно предположить, что, применяя кромогликат натрия, можно добиться снижения последствий тучно-клеточной дегрануляции и, в частности, можно получить снижение экспрессии цитокиновых рецепторов. Подтверждение роли стабилизации мембран тучных клеток кромогликатом натрия в снижении экспрессии цитокиновых рецепторов будет представлять собой новый научный результат.

В проведенных ранее исследованиях авторами было показано, что кромогликат натрия снижал экспрессию гена IL13R в бронхах крыс с овальбумин-индуцированной астмой. В настоящем исследовании было решено изучить дополнительные временные точки влияния кромогликата натрия, а также выявить эффекты этого соединения на экспрессию изучаемого гена в тканях трахей. Новизна данного исследования заключается в выявлении временного интервала, за который введение кромогликата натрия приведет к возвращению экспрессии гена IL13R в участках респираторного тракта с ганглиями и без них на исходный (нормальный) уровень.

Поэтому для данного исследования была поставлена следующая цель: изучить уровень экспрессии генов IL13R в респираторном тракте крыс, у которых сформирована астма, и оценить влияние местных нервных структур и кромогликата натрия на изменение этой экспрессии в различные периоды протекания бронхиальной астмы. В задачи исследования входило исследование экспрессии гена IL13R в различных участках респираторного тракта в различные периоды протекания бронхиальной астмы, а также выявление временного интервала, за который введение кромогликата натрия приведет к возвращению экспрессии гена IL13R к исходному уровню. Для данного исследования был выбран рецептор IL13R, поскольку большинство исследований указывают на его существенную роль в развитии аллергической астмы, а также в связи с его повсеместной экспрессией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Схема эксперимента

Исследования были проведены на крысах популяции Вистар, полученных из вивария Петрозаводского государственного университета. Условия содержания крыс (питание, размещение животных, температура, освещенность, влажность воздушной среды) и все эксперименты соответствовали требованиям ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила обслуживания помещений и организации процедур от 01.07.2016». Направление исследования одобрено Комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводском государственном университете.

Все животные были разделены на несколько групп (табл. 1 и 2). Сроки забора образцов бронхов были определены на основании предварительно проведенных пробных исследований, позволяющих сориентироваться в интенсивности экспрессии генов за 17-дневный интервал времени. Всего были сформированы одна контрольная и четыре экспериментальных группы животных, не получавших обработку кромогликатом натрия, и четыре экспериментальных группы животных, которые получали обработку кромогликатом натрия.

Кромогликат натрия (Sigma-Aldrich, США) в дозировке 0,2 мг на 1 кг массы тела по условию данной серии экспериментов поступал в организм животных при помощи небулайзера (Omron, NE C29-E, Россия) через 5 ч после последней ингаляции овальбумином без учета оседания на шерсти и без учета массы препарата, осевшего на респираторных путях. Раствор кромогликата натрия подавался в экспозиционную камеру для ингаляций с находящимися в ней животными в течение 15 мин. Количество ингаляций составляло 6 раз в сутки на протяжении первых 60 ч для всех групп животных. Выбор препарата обоснован тем, что кромогликат натрия стабилизирует мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию с последующим выходом из них цитокинов, медиаторов, лейкотриенов, усиливающих воспаление в условиях аллергии [12].

Для данного исследования важно было оценить, насколько стабилизация тучных клеток кромогликатом натрия повлияет на экспрессию исследуемых рецепторов.

С респираторного тракта каждого животного готовили по 2 препарата бронха/трахеи с ганглиями (в области бифуркаций) и по 2 препарата бронха/трахеи без ганглиев (в прямых участках), то есть от каждой группы из десяти животных было получено по 20 препаратов респираторного тракта с ганглиями и по 20 препаратов

Таблица 1. Группы животных, которые не подвергались воздействию кромогликата натрия**Table 1.** Groups of animals that were not exposed to sodium cromoglycate

Контрольная группа крыс (без астмы) (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 1 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 2 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 3 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 4 (n = 10)
Образцы респираторного тракта были взяты спустя 72 ч после последней обработки физиологическим раствором	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 72 ч после последней обработки овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 10 дней после последней обработки овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 12 дней после последней обработки овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 17 дней после последней обработки овальбумином

Таблица 2. Группы животных, которые подвергались воздействию кромогликата натрия**Table 2.** Groups of animals that were exposed to sodium cromoglycate

Группа крыс с моделью астмы № 1 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 2 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 3 (n = 10)	Группа крыс с моделью астмы № 4 (n = 10)
Образцы респираторного тракта были взяты спустя 72 ч после последней обработки овальбумином. Кромогликат натрия вводился через 5 ч после последней ингаляции овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 10 дней после последней обработки овальбумином. Кромогликат натрия вводился через 5 ч после последней ингаляции овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 12 дней после последней обработки овальбумином. Кромогликат натрия вводился через 5 ч после последней ингаляции овальбумином	Образцы респираторного тракта были взяты спустя 17 дней после последней обработки овальбумином. Кромогликат натрия вводился через 5 ч после последней ингаляции овальбумином

без ганглиев. Места расположения ганглиев в респираторном тракте крысы описаны в работах Кивер, Федина [13], Chiang [14].

С целью получения образцов респираторного тракта производилась декапитация с предварительной анестезией. Такой подход обеспечивал быструю эвтаназию животного (рекомендации по эвтаназии экспериментальных животных, Европейская комиссия) [15].

Модель бронхиальной астмы

Для формирования модели астмы была взята методика из работы Masakazu с некоторыми изменениями, которые прошли проверку в ранее проведенных сериях опытов [16, 17].

Крысам вводили овальбумин (Sigma-Aldrich, Германия) – 0,5 мг в 1 мл физиологического раствора. Каждому животному раствор овальбумина вводили подкожно

по 0,1 мл в области шеи, спины, ступней, паха и 0,5 мл раствора овальбумина дополнительно вводили внутривентриально (всего 1 мл). Инъекции овальбумина делали на 1-й, 14-й и 21-й день. Кроме инъекций дополнительно проводили ингаляции овальбумином (1 г овальбумина на 100 мл физиологического раствора) при помощи небулайзера (Omron, NE C29-E, Россия) на 14-й, 16-й, 18-й, 21-й и 24-й дни в течение 30 мин. Последняя обработка овальбумином была за 72 ч до эвтаназии крыс. Контрольная группа животных получала физиологический раствор внутривентриально.

Молекулярно-генетические методы

Определение уровня мРНК проводили по стандартной методике [18]. Выделяли тотальную РНК, после чего центрифугировали, промывали этанолом. Прибор SmartSpecPlus (Bio-Rad, США) позволял определить количество и качество тотальной РНК. Для синтеза первой цепи комплементарной ДНК (кДНК) на матрице РНК, предварительно обработанной ДНКазой (СибЭнзим, Россия), использовали набор MMLVRT kit (Евроген, Россия). Уровень экспрессии генов оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе LightCycler®96 (Roche, Швейцария). В качестве референсных генов использовали *18S rRNA* (18s рибосомальная РНК) и *GAPDH* (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase).

Анализ значений производили с помощью софта LightCycler®96 для прибора LightCycler®96 (Roche). Результаты выражались в относительных единицах.

Для амплификации использовали наборы qPCRmix HS SYBR (Евроген, Россия). Протокол ПЦР: денатурация кДНК 5 мин при 95 °С; 35 циклов: денатурация при 95 °С 15 с; отжиг при 60 °С 15 с; элонгация при 72 °С 15 с.

Нуклеотидные последовательности и размер ПЦР-фрагментов для гена *IL13RA* (CD231A1) были следующими: 5' АТТГТГССТАСТСССССАТС 3' (exon11) и 5' ТТССССТСТСААГАААТАГГ 3' (exon11), 284 н. п. соответственно.

Статистические методы

Полученные значения представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) (использовалась SPSS Inc., Chicago, Illinois, США). Для оценки значимости различий между группами предварительно осуществляли проверку нормальности распределения с использованием теста Шапиро–Уилка. Оценивались значения W и p . При $p > 0,05$ и W , стремящемся к 1, распределение данных считалось нормальным. Для оценки значимости различий количественных нормально распределенных признаков применяли параметрический t -критерий Стьюдента, а также критерий Фишера F (F -критерий) в ходе однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Анализ ANOVA применялся для сравнения изменения уровня мРНК в четырех группах животных: в контрольной группе, в группах крыс с астмой № 1, № 2 и № 3. В случае, если фактическое значение F было больше F критического, то нулевая гипотеза отклонялась при уровне значимости $\alpha = 0,05$, а полученные различия считались статистически значимыми. Параметрический t -критерий Стьюдента применялся для сравнения уровней мРНК между препаратами с ганглиями и без них. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Применялась поправка на множественные сравнения Бонферони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самый высокий уровень экспрессии гена IL13R отмечался в группах животных № 1 по истечению 72 ч после того, как была произведена последняя ингаляция овальбумином. Препараты респираторного тракта, в которых присутствовали ганглии, характеризовались более высокими значениями содержания мРНК, кодирующей IL13R, по сравнению препаратами без ганглиев ($p < 0,05$).

10 дней спустя после того, как была произведена последняя ингаляция овальбумином (в группах животных № 2) уровни мРНК, кодирующей IL13R, начинали понижаться ($p < 0,05$). Несмотря на общую тенденцию к снижению синтеза исследуемой мРНК, препараты респираторного тракта, в которых присутствовали ганглии, по-прежнему характеризовались более высоким содержанием мРНК по сравнению с препаратами без ганглиев ($p < 0,05$). Таким образом, можно предположить, что на синтез мРНК, ответственной за структуру рецептора IL13R, присутствие нейронов интрамурального ганглия оказывает стимулирующее влияние.

17 дней спустя после того, как была произведена последняя ингаляция овальбумином (группы животных № 4), уровень исследуемой мРНК снижался до нормальных значений в препаратах трахей и бронхов без ганглиев (рис. 1, 2, табл. 3, 5).

Таблица 3. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения данных по содержанию мРНК, отражающей уровень экспрессии гена IL13R, в препаратах бронхов контрольных крыс и крыс с моделью бронхиальной астмы

Table 3. The results of the Shapiro–Wilk test for the normality of the distribution of data on the content of mRNA reflecting the level of expression of the IL13R gene in bronchial preparations of control rats and rats with a model of bronchial asthma

Группы крыс / препараты	Контрольная группа крыс	Группа крыс с моделью астмы № 1	Группа с моделью астмы № 2	Группа с моделью астмы № 3	Группа с моделью астмы № 4
Бронхи с ганглием	W = 0,9603 $p = 0,6678$	W = 0,9766 $p = 0,8836$	W = 0,9355 $p = 0,8547$	W = 0,9733 $p = 0,8223$	W = 0,9469 $p = 0,08853$

Воздействие кромогликатом натрия приводило к снижению синтеза мРНК, кодирующей структуру IL13R, в трахеях и бронхах у экспериментальных животных. В группах экспериментальных крыс № 1, № 2 и № 3, получавших лечение кромогликатом натрия, содержание мРНК продолжало понижаться. Наблюдалась статистически значимая разница между уровнем исследуемой мРНК в тканях респираторного тракта животных с астмой, которые получали кромогликат натрия, и уровнем мРНК в респираторных путях животных, которые не получали лечение кромогликатом натрия (группы крыс с астмой № 1, № 2 и № 3; $p < 0,05$). В группе крыс № 3 в препаратах трахей и бронхов без ганглиев уровень мРНК не отличался от исходного уровня (рис. 1, 2, табл. 4 и 6).

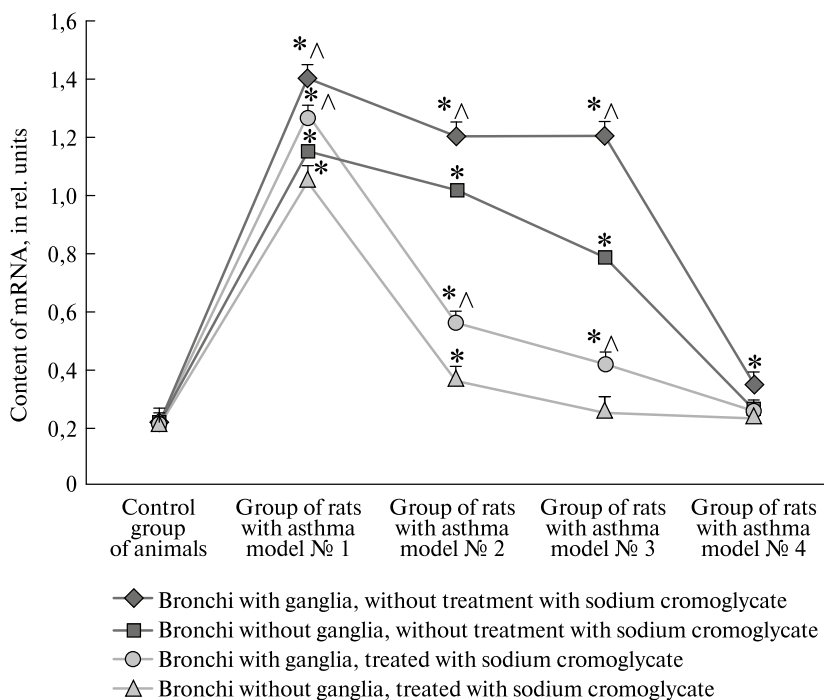


Рис. 1. Содержание мРНК (в относительных единицах) в бронхах контрольных и экспериментальных групп животных: * – достоверное различие в уровне экспрессии гена IL13R (в отн. ед.) между контрольными и экспериментальными препаратами ($F > F_{кр}$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$); ^ – достоверное различие в уровне экспрессии гена IL13R между экспериментальными препаратами бронхов с ганглиями и бронхов без ганглиев ($p < 0,05$)

Fig. 1. The mRNA content (in relative units) in the bronchi of control and experimental groups of animals. * – Significant difference in the level of IL13R gene expression (in relative units) between control and experimental drugs ($F > F_{cr}$ with a significance level of $\alpha = 0,05$); ^ – significant difference in the level of IL13R gene expression between experimental drugs of bronchi with ganglia and bronchi without ganglia ($p < 0,05$)

Таблица 4. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения данных содержания мРНК, отражающей уровень экспрессии гена IL13R, в препаратах бронхов крыс с моделью бронхиальной астмы после лечения кромогликатом натрия

Table 4. The results of the Shapiro–Wilk test for the normality of the distribution of mRNA data reflecting the level of IL13R gene expression in rat bronchial preparations with a model of bronchial asthma after treatment with sodium cromoglycate

Группы крыс / препараты	Группа крыс с моделью астмы № 1	Группа с моделью астмы № 2	Группа с моделью астмы № 3	Группа с моделью астмы № 4
Бронхи с ганглием	W = 0,9529 $p = 0,3352$	W = 0,9328 $p = 0,1822$	W = 0,9623 $p = 0,8353$	W = 0,9037 $p = 0,066$
Бронхи без ганглия	W = 0,9217 $p = 0,1066$	W = 0,9364 $p = 0,09954$	W = 0,9342 $p = 0,1849$	W = 0,9418 $p = 0,089$

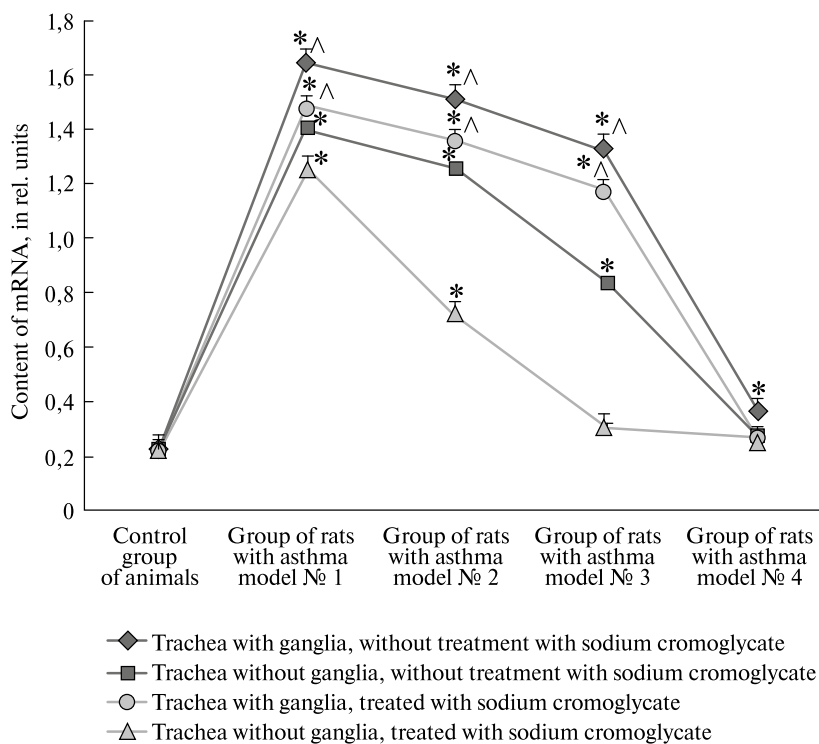


Рис. 2. Содержание мРНК (в относительных единицах) в трахеях контрольных и экспериментальных групп животных: * – достоверное различие в уровне экспрессии гена IL13R (в отн. ед.) между контрольными и экспериментальными препаратами ($F > F_{кр}$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$); ^ – достоверное различие в уровне экспрессии гена IL13R между экспериментальными препаратами трахей с ганглиями и трахей без ганглиев ($p < 0,05$)

Fig. 2. mRNA content (in relative units) in the tracheae of control and experimental groups of animals. * – Significant difference in the level of IL13R gene expression (in relative units) between control and experimental drugs ($F > F_{cr}$ with a significance level of $\alpha = 0.05$); ^ – significant difference in the level of IL13R gene expression between experimental preparations of trachea with ganglia and trachea without ganglia ($p < 0.05$)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В группе животных с астмой № 1 и № 2 наблюдаются наибольшие значения уровня экспрессии исследуемой мРНК. При сравнении показателей экспрессии препаратов с ганглиями и без них в рамках этих групп животных становится ясно, что в участках респираторного тракта с ганглиями содержание мРНК выше, чем в аналогичных препаратах без ганглиев. Это различие позволяет предположить, что под влиянием нейронов интрамуральных ганглиев происходит усиление экспрессии IL13R.

В группах животных № 4 различий в содержании мРНК между образцами респираторного тракта с ганглиями и без ганглиев уже не наблюдалось. Это можно объяснить тем, что нейроны ганглия способствовали усилению генной экспрессии только в начальном периоде развития астмы, а в позднем периоде их стимулирующий

Таблица 5. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения данных содержания мРНК, отражающей уровень экспрессии гена IL13R, в препаратах трахей контрольных крыс и крыс с моделью бронхиальной астмы

Table 5. The results of the Shapiro–Wilk test for the normality of the distribution of mRNA content data reflecting the level of IL13R gene expression in tracheal preparations of control rats and rats with a model of bronchial asthma

Группы крыс / препараты	Контрольная группа крыс	Группа крыс с моделью астмы № 1	Группа с моделью астмы № 2	Группа с моделью астмы № 3	Группа с моделью астмы № 4
Трахея с ганглием	W = 0,9539 <i>p</i> = 0,0924	W = 0,9658 <i>p</i> = 0,5172	W = 0,9707 <i>p</i> = 0,3622	W = 0,9481 <i>p</i> = 0,2462	W = 0,9454 <i>p</i> = 0,3023
Трахея без ганглия	W = 0,9327 <i>p</i> = 0,0856	W = 0,9413 <i>p</i> = 0,1445	W = 0,9213 <i>p</i> = 0,0831	W = 0,958 <i>p</i> = 0,4502	W = 0,9135 <i>p</i> = 0,0872

Таблица 6. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения данных содержания мРНК, отражающей уровень экспрессии гена IL13R, в препаратах трахей крыс с моделью бронхиальной астмы после лечения кромогликатом натрия

Table 6. The results of the Shapiro–Wilk test for the normality of the distribution of mRNA data reflecting the level of IL13R gene expression in rat trachea preparations with a model of bronchial asthma after treatment with sodium cromoglycate

Группы крыс / препараты	Группа крыс с моделью астмы № 1	Группа с моделью астмы № 2	Группа с моделью астмы № 3	Группа с моделью астмы № 4
Трахеи с ганглием	W = 0,9469 <i>p</i> = 0,2741	W = 0,9385 <i>p</i> = 0,2248	W = 0,9257 <i>p</i> = 0,0814	W = 0,9453 <i>p</i> = 0,0935
Трахея без ганглия	W = 0,9124 <i>p</i> = 0,2781	W = 0,9565 <i>p</i> = 0,4122	W = 0,9412 <i>p</i> = 0,0811	W = 0,9243 <i>p</i> = 0,0886

эффект пропадал. Причиной такого явления может быть более выраженное взаимодействие между нейронами и сосредоточенными здесь тучными клетками в условиях воспаления. В нормальных физиологических условиях мастоциты находятся в стабильном состоянии, но в условиях аллергической патологии они вступают в реакцию дегрануляции. В условиях модели астмы содержимое их гранул выделяется в межклеточные пространства в больших количествах и возбуждает находящиеся здесь нервные структуры [19–22]. К таким веществам тучных клеток относятся гистамин, серотонин, аденозин, цитокины. Таким образом, у животных с моделью астмы отмечается большая активность местных нейронов.

Кромогликат натрия приводил к стабилизации мембран тучных клеток и позволял оценить степень генной экспрессии рецептора IL13R без выраженного участия в патологическом процессе мастоцитов. Если сравнивать между собой группы животных с астмой № 1 и № 2, которых лечили кромогликатом натрия, с такими же группами животных, не получавших лечение, то можно отметить статистически значимые различия. У групп крыс, подвергавшихся стабилизации тучных клеток при помощи кромогликата натрия, отмечалась меньшая экспрессия гена IL13R (*p* < 0,05). Таким образом, можно сделать предположение, что выделяемые тучными клетками продукты способствуют

усилению экспрессии гена IL13R. Подавление тучно-клеточной дегрануляции кромогликатом натрия приводит к снижению экспрессии гена IL13R.

Частично подтвердить это предположение можно публикацией Кучера, который утверждает, что нейрональные медиаторы и активные вещества (например, субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид) могут воздействовать на соответствующие рецепторы тучных клеток, усиливая тем самым их дегрануляцию. Выделившиеся при дегрануляции тучных клеток медиаторы, цитокины, лейкотриены способствуют усилению воспалительной реакции и синтезу цитокиновых рецепторов [11].

Подтверждение того, что нейроны способны воспринимать цитокин IL13, выделяемый тучными клетками, можно найти в работе Oetjen с соавт. Этот исследователь и его коллеги представляют данные о том, что IL-13 и IL-4 напрямую активируют сенсорные нейроны мышей и людей, которые экспрессируют IL-13R α 1 и IL-4R α [23].

В экспериментальной группе крыс № 3 (12 дней спустя после последней ингаляции овальбумином) уровень мРНК в тканях трахей и бронхов без ганглиев не отличался от исходного уровня. Этот результат может свидетельствовать о том, что за 12-дневный интервал времени кромогликат натрия, введенный животным с моделью астмы, полностью стабилизировал синтез мРНК гена IL13R до исходных значений в участках респираторного тракта, где нет ганглиев. В образцах респираторного тракта с ганглиями такого сильного подавления экспрессии гена IL13R на 12-й день не было. В этих участках дыхательных путей уровень мРНК возвращался к исходным значениям только на 17-й день. Можно предположить, что положительный эффект кромогликата натрия на различные участки респираторного тракта достигается в разные временные интервалы и зависит от присутствия местных нервных структур. В участках, где интрамуральные ганглии присутствуют, подавление синтеза мРНК гена IL13R достигается медленнее, а в участках лишенных ганглиев, наоборот, быстрее.

Интересно рассмотреть возможные молекулярные механизмы, связывающие цитокин IL-13, рецептор IL13R, тучные клетки и нейроны интрамурального ганглия. Имеются сведения о том, что IL-13, связываясь с рецепторами, запускает систему JAK-STAT6. В организме мышей STAT6 запускает синтез IgE. IgE связывается с рецепторами Fc ϵ RI на поверхности тучных клеток, запуская их дегрануляцию, в результате чего медиаторы и цитокины выделяются во внеклеточные пространства. Продукты тучных клеток возбуждают расположенные рядом нейроны интрамуральных ганглиев, вызывая нейрогенные механизмы воспаления. Vailey с соавт. в своем исследовании указывают на то, что активация STAT6 в тучных клетках способствует апоптозу и уменьшению числа этих клеток [24]. Tomita с соавт. продемонстрировали, что в Т-лимфоцитах, макрофагах и эпителиальных клетках бронхов у пациентов со стабильной бронхиальной астмой и здоровых людей уровень экспрессии STAT6 был одинаковым [25]. Результаты, представленные этими авторами, позволяют сделать предположение, что в патогенезе астмы значимую роль играет активация STAT6 не в мастоцитах, а в других иммунных клетках, которые в результате этого синтезируют IgE. Исходя из вышесказанного, можно выдвинуть предположение, что механизм действия кромогликата натрия связан с нарушением дегрануляционного ответа мастоцитов по пути «IgE + Fc ϵ RI», но не с механизмами, связанными со STAT6.

С учетом того, что цитокин IL13 играет одну из ключевых ролей в патогенезе бронхиальной астмы (приводит к развитию гиперреактивности гладкой мышцы, ее сильному сокращению, продукции слизи), снижение экспрессии гена IL13R может способствовать блокированию эффектов IL-13 и повысить показатели функции внешнего дыхания [1, 2].

Таким образом, система «тучные клетки – нейроны интрамурального ганглия» способствует усилению воспаления, и это и могло стать причиной более сильной экспрессии генов IL13R в препаратах респираторного тракта с ганглиями в отличие от аналогичных препаратов, не имеющих ганглиев. Тем не менее молекулярные механизмы влияния нейронов интрамуральных узлов на увеличение экспрессии IL13R остаются неясными, и это будет предметом наших будущих исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nakajima H., Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 142. Pp. 265–273. <https://doi.org/10.1159/000097357>
2. Amin K., Janson C., Boman G. et al. The extracellular deposition of mast cell products is increased in hypertrophic airways smooth muscles in allergic asthma but not in nonallergic asthma. *Allergy.* 2005. Vol. 60. Pp. 1241–1247. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00823.x>
3. Eum S.Y., Maghni K., Tolloczko B. et al. IL-13 may mediate allergen-induced hyperresponsiveness independently of IL-5 or eotaxin by effects on airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005. Vol. 288. Pp. 576–584. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00380.2003>
4. Marone G., Granata F., Pucino V. et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. 1387. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01387>
5. Munitz A., Brandt E.B., Mingler M. et al. Different roles of IL-13 and IL-4 via IL-13 α 1 receptor and IL-4 type II receptor in the pathogenesis of asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. Vol. 105. Pp. 7240–7245. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802465105>
6. Bhattacharjee A., Shukla M., Yakubenko V.P. et al. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 54. Pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.553>
7. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. Pp. 885–889. <https://doi.org/10.1038/nm734>
8. Cao H., Zhang J., Liu H. et al. IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. Pp. 61183–61198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11282>
9. Pham T.H., Bak Y., Oh J.W. et al. Inhibition of IL-13 and IL-13R α 2 expression by IL-32 θ in human monocytic cells requires PKC δ and STAT3. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. 1949. <https://doi.org/10.3390/ijms20081949>
10. Fujisawa T., Joshi B., Nakajima A. et al. A novel role of interleukin-13 receptor α 2 in pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. Pp. 8678–8685. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2100>
11. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020. Т. 19. № 2. С. 171–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181>
12. Sadeghi-Hashjin G., Nijkamp F.P., Henricks P.A.J. et al. Sodium cromoglycate and doxantrazole are oxygen radical scavengers. *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. Pp. 867–872. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00382002>

13. Кивер Е.Н., Кирилина В.М., Федин А.Н. и др. Влияние гистамина на эф- фекторные нейроны интрамуральных ганглиев трахеи и бронхов. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2016. Т. 102. № 4. С. 454–462.
14. Chiang C.H. Distribution of ganglion neurons in the trachea of the rat. *Kaibogaku Zasshi*. 1993. Vol. 68. Pp. 607–616. <https://doi.org/10.6946/ASRNL.199409.0030>
15. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of ex- perimental animals: part 2. DGXT of the European Commission. *Lab. Anim*. 1997. Vol. 31. Pp. 1–32. <https://doi.org/10.1258/002367797780600297>
16. Masakazu Y., Osamu S., Kenji N. et al. Propofol attenuates ovalbumin-induced smooth muscle contraction of the sensitized rat trachea: inhibition of serotonergic and cholinergic signaling. *Anesth. Analg*. 2006. Vol. 3. Pp. 594–600. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000229853.01875.60>
17. Blazhevich L.E., Smirnova O.E., Kirilina V.M. et al. Research of the expression of IL-13 receptors and IL-13R genes in the bronch of rats with ovalbumin-induced bronchial asthma. *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2023. Vol. 59. Pp. 630–641. <https://doi.org/10.1134/S002209302302028X>
18. Yilmaz A., Onen H., Alp E. et al. Real-time PCR for gene expression analysis. В сб.: Her- nandez-Rodriguez P. (ed.) *Polymerase Chain Reaction*. IntechOpen; 2012. Pp. 229–254.
19. Metcalfe D.D., Pawankar R., Ackerman S.J. et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ. J*. 2016. Vol. 9. Pp. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0094-3>
20. Komi D.E.A., Mortaz E., Amani S. et al. The role of mast cells in IgE-independent lung diseases. *Clin. Rev. Allerg. Immunol*. 2020. Vol. 58. Pp. 377–387. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08779-5>
21. Camacho-Arroyo I., Lopez-Griego L., Morales-Montor J. The role of cytokines in the regulation of neurotransmission. *Neuroimmunomodulation*. 2009. Vol. 16. Pp. 1–12. <https://doi.org/10.1159/000179661>
22. Sholl-Franco A., Santos Da Silva A.G.L., Adão-Novaes J. Interleukin-4 as a neuro- modulatory cytokine: roles and signaling in the nervous system. *Neuroimmunodu- lation*. 2009. Vol. 1153. Pp. 65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03962.x>
23. Oetjen L.K., Mack M.R., Feng J. et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017. Vol. 171. Pp. 217–228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006>
24. Bailey D.P., Kashyap M., Mirmonsef P. et al. Interleukin-4 elicits apoptosis of developing mast cells via a Stat6-dependent mitochondrial pathway. *Exp. Hema- tol*. 2004. Vol. 32. Pp. 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.10.011>
25. Tomita K., Caramori G., Ito K. et al. STAT6 expression in T cells, alveolar mac- rophages and bronchial biopsies of normal and asthmatic subjects. *J. Inflamm*. 2012. Vol. 9. 5. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-5>

REFERENCES

1. Nakajima H.L., Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2007; **142**:265–273. <https://doi.org/10.1159/000097357>
2. Amin K.J., Janson C., Boman G. et al. The extracellular deposition of mast cell products is increased in hypertrophic airways smooth muscles in allergic asthma but not in nonallergic asthma. *Allergy*. 2005; **60**:1241–1247. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00823.x>

3. Eum S.Y., Maghni K., Tolloczko B. et al. IL-13 may mediate allergen-induced hyperresponsiveness independently of IL-5 or eotaxin by effects on airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005;**288**:L576–L584. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00380.2003>
4. Marone G., Granata F., Pucino V. et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front. Pharmacol.* 2019;**10**:1387. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01387>
5. Munitz A., Brandt E.B., Mingler M. et al. Different roles of IL-13 and IL-4 via IL-13 α 1 receptor and IL-4 type II receptor in the pathogenesis of asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;**105**:7240–7245. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802465105>
6. Bhattacharjee A., Shukla M., Yakubenko V.P. et al. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;**54**:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.553>
7. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002;**8**:885–889. <https://doi.org/10.1038/nm734>
8. Cao H., Zhang J., Liu H. et al. IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 2016;**7**:61183–61198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11282>
9. Pham T.H., Bak Y., Oh J.W. et al. Inhibition of IL-13 and IL-13R α 2 expression by IL-32 θ in human monocytic cells requires PKC δ and STAT3. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;**20**(8):1949. <https://doi.org/10.3390/ijms20081949>
10. Fujisawa T., Joshi B., Nakajima A. et al. A novel role of interleukin-13 receptor α 2 in pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2009;**69**:8678–8685. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2100>
11. Kucher A.N. Neyrogennoye vospaleniye: biokhimicheskiye markery, geneticheskii kontrol' i bolezni [Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;**19**(2):171–181. (In Russ.)
12. Sadeghi-Hashjin G., Nijkamp F.P., Henricks P.A.J. et al. Sodium cromoglycate and doxantrazole are oxygen radical scavengers. *Eur. Respir. J.* 2002;**20**(4):867–872. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00382002>
13. Kiver E.N., Kirilina V.M., Fedin A.N. et al. Vliyaniye gistamina na effektornyye neyrony intramural'nykh gangliyev trakhei i bronkhov [The influence of histamine on the effector neurons of intramural ganglia of the trachea and bronchi]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2016;**102**(4):454–462. (In Russ.)
14. Chiang C.H. Distribution of ganglion neurons in the trachea of the rat. *Kaibogaku Zasshi.* 1993;**68**(6):607–616. <https://doi.org/10.6946/ASRNL.199409.0030>
15. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: part 2. DGXT of the European Commission. *Lab. Anim.* 1997;**31**(1):1–32. <https://doi.org/10.1258/002367797780600297>
16. Masakazu Y., Osamu S., Kenji N. et al. Propofol attenuates ovalbumin-induced smooth muscle contraction of the sensitized rat trachea: inhibition of serotonergic and cholinergic signaling. *Anesth. Analg.* 2006;**103**:594–600.

17. Blazhevich L.E., Smirnova O.E., Kirilina V.M. et al. Research of the expression of IL-13 receptors and IL-13R genes in the bronch of rats with ovalbumin-induced bronchial asthma. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2023;**59**(2):630–641. <https://doi.org/10.1134/S002209302302028X>
18. Yilmaz A., Onen H., Alp E. et al. Real-time PCR for gene expression analysis. In: Hernandez-Rodriguez P., editor. *Polymerase Chain Reaction*. IntechOpen; 2012. p. 229–254.
19. Metcalfe D.D., Pawankar R., Ackerman S.J. et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ. J.* 2016;**9**(7):1–14. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0094-3>
20. Komi D.E.A., Mortaz E., Amani S. et al. The role of mast cells in IgE-independent lung diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020;**58**:377–387. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08779-5>
21. Camacho-Arroyo I., Lopez-Griego L., Morales-Montor J. The role of cytokines in the regulation of neurotransmission. *Neuroimmunomodulation.* 2009;**16**(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000179661>
22. Sholl-Franco A., Santos Da Silva A.G.L., Adão-Novae J. Interleukin-4 as a neuro-modulatory cytokine: roles and signaling in the nervous system. *Neuroimmunomodulation.* 2009;**16**:65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03962.x>
23. Oetjen L.K., Mack M.R., Feng J. et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;**171**:217–228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006>
24. Bailey D.P., Kashyap M., Mirmonsef P. et al. Interleukin-4 elicits apoptosis of developing mast cells via a Stat6-dependent mitochondrial pathway. *Exp. Hematol.* 2004;**32**(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.10.011>
25. Tomita K., Caramori G., Ito K. et al. STAT6 expression in T cells, alveolar macrophages and bronchial biopsies of normal and asthmatic subjects. *J. Inflamm.* 2012;**9**:5. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-5>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валентина Михайловна Кирилина — канд. биол. наук, доц., дир. института физической культуры, спорта и туризма, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Петрозаводск, Российская Федерация
E-mail: kirilina@petsu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4679-7767>

Петр Михайлович Маслоков — д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии с биофизикой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
E-mail: mpm@ysmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

Ольга Евгеньевна Смирнова — канд. биол. наук, зав. лаб. «Психолого-педагогических проблем и здоровьесбережения», ст. преподаватель кафедры безопасности жизнедеятельности и здоровьесберегающих технологий института физической культуры, спорта и туризма, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Петрозаводск, Российская Федерация
E-mail: smmirnova.olga@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0045-3814>

Любовь Евгеньевна Блажевич — канд. биол. наук, доц. каф. безопасности жизнедеятельности и здоровьесберегающих технологий института физической культуры, спорта и туризма, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Петрозаводск, Российская Федерация
E-mail: lyu15041988@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8306-738X>

Поступила в редакцию 01.07.2025
После доработки 26.10.2025
Принята к публикации 28.10.2025

ABOUT THE AUTHORS

Kirilina, Valentina M. — Cand. Sc. (Biology); Associate professor Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
E-mail: kirilina@petrstu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4679-7767>

Masliukov, Petr M. — Ph.D., M.D., D.Sci, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
E-mail: mpm@ysmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

Smirnova, Olga Y. — Ph.D., Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
E-mail: smmirnova.olga@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0045-3814>

Blazhevich, Lubov Y. — Ph.D, Associate professor Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
E-mail: lyu15041988@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8306-738X>

Received July 01, 2025
Revised October 26, 2025
Accepted October 28, 2025