

КОФЕИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЕНКЕ: ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЮ И ЭФФЕКТ МЕКСИДОЛА

¹Власова А.А., ¹Мосягина Н.А., ¹Лузин В.И., ¹Гуценко А.В.

¹ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»
Минздрава России, Луганск, e-mail: mosyaginan@bk.ru

Целью исследования являлось установление структурных преобразований селезёнки белых крыс двух возрастных периодов (инфантильного и ювенильного) в условиях потребления кофеина в избыточной дозировке и применения в качестве корректора мексидола. Исследование было проведено на белых крысах-самцах, из которых 72 инфантильного возраста и 72 ювенильного возраста. В рамках эксперимента были сформированы три группы: интактные животные; лабораторные животные, получавшие кофеин-бензоат натрия через зонд в дозе 120 мг/кг/сутки; крысы-самцы, которым в условиях избыточного употребления кофеина вводили мексидол подкожно в дозе 50 мг/кг/сутки. Продолжительность эксперимента составляла 7, 14, 30 и 90 дней после начала приёма лекарственных средств. При избыточном употреблении кофеина отмечалось увеличение количества белой пульпы и уменьшение количества красной пульпы на фоне явлений гипотрофии органа. У инфантильных животных явления достигали максимума на 30-е сутки, а у ювенильных продолжались во все сроки наблюдения. Применение мексидола оказывало корригирующий эффект, выражавшийся в увеличении количества белой пульпы и уменьшении количества красной пульпы при сопутствующем восстановлении размеров селезенки. Эффекты мексидола также проявлялись на 30-е сутки у инфантильных животных и во все сроки наблюдения у ювенильных. Указанный эффект может быть следствием улучшения кровотока в органе, а также стабилизации биомембран его клеток.

Ключевые слова: крысы, селезенка, кофеин, мексидол, иммунитет.

CAFFEINE-INDUCED CHANGES IN THE SPLEEN: EFFECTS ON MORPHOLOGY AND THE IMPACT OF MEXIDOL

¹Vlasova A.A., ¹Mosyagina N.A., ¹Luzin V.I., ¹Gutsenko A.V.

¹Lugansk State Medical University named after St. Luke of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Lugansk, e-mail: mosyaginan@bk.ru

The aim of the study was to investigate structural changes in the spleen of white rats in two age groups (infants and juveniles) under conditions of excessive caffeine intake and use of Mexidol as a corrective agent. The study involved 144 male white rats divided into three groups: intact animals; animals that received sodium benzoate and caffeine through a probe at a dose of 120 mg/kg/day; and male rats injected subcutaneously with Mexidol at a dose 50 mg /kg/ day under conditions of coffee consumption. The duration of the experiment was 7, 14, 30 and 90 days after starting medication. Excessive caffeine consumption led to an increase in the amount of white pulp and a decrease in the amount of red pulp, accompanied by signs of organ hypotrophy. In infantile animals, the changes peaked on day 30, while in juvenile animals, they persisted throughout the entire observation period. Use of Mexidol had beneficial effects, manifesting itself in increased white pulp, decreased red pulp and restoration of spleen size. The effects of Mexidol were also observed on day 30 in infantile rats and throughout all observation periods in juvenile rats. This effect may be due to improved blood flow in the organ and stabilization of the biomembranes of its cells.

Keywords: rats, spleen, caffeine, mexidol, immunity.

Введение

Кофеин является одним из наиболее распространенных психостимуляторов в мире, потребляемым в составе кофе, чая, энергетических напитков и лекарственных препаратов [1; 2]. Современный образ жизни, характеризующийся высоким уровнем стресса и

необходимостью поддержания работоспособности, способствует увеличению потребления кофеина, в том числе и среди молодежи [3; 4].

Несмотря на широкую распространенность употребления кофеина, механизмы его влияния на организм при длительном применении изучены недостаточно. В частности, данные о воздействии кофеина на структуру и функцию селезенки – важного органа иммунной системы и кроветворения – остаются фрагментарными и противоречивыми [5; 6].

Селезенка – это непарный орган брюшной полости, расположенный в левом подреберье, позади желудка и латеральнее левой почки. Она является крупнейшим лимфоидным органом и выполняет важные функции в иммунной системе и гематопоезе [7]. Строение селезенки тесно связано с ее функциональными особенностями. Селезенка состоит из двух основных видов ткани: красной пульпы и белой пульпы. Красная пульпа составляет около 80% объема селезенки и отвечает за фильтрацию крови и удаление старых и поврежденных эритроцитов [8]. Она состоит из: селезеночных тяжей (тяжей Бильрота) – сеть из соединительной ткани, содержащая макрофаги, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты и другие клетки крови; селезеночных синусов (синусоидов) – широкие сосуды с прерывистой базальной мембраной, позволяющие клеткам крови проникать из тяжей в кровоток; макрофагов, расположенных в стенках синусов, осуществляющих фагоцитоз старых и поврежденных эритроцитов [9]. Белая пульпа составляет около 20% объема селезенки и является лимфоидной тканью, участвующей в иммунных реакциях. Она состоит из периартериальных лимфоидных муфт (PALS) – цилиндрические скопления лимфоцитов, окружающие центральную артерию. PALS в основном состоят из Т-лимфоцитов; лимфоидных фолликулов – сферические скопления В-лимфоцитов, расположенные в PALS [10; 11]. При антигенной стимуляции фолликулы могут формировать герминативные центры, где происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, производящие антитела; маргинальная зона – область, расположенная между красной и белой пульпой, содержащая макрофаги, В-лимфоциты памяти и дендритные клетки [12]. Маргинальная зона играет важную роль в захвате антигенов из крови и представлении их иммунным клеткам. Селезенка играет ключевую роль в иммунном ответе и фильтрации крови. Нарушение структуры и функций селезенки может привести к развитию иммунодефицитных состояний, анемии и другим патологическим изменениям [13; 14].

В связи с растущей популярностью кофеин-содержащих продуктов актуален поиск фармакологических средств, способных минимизировать негативное воздействие кофеина на организм. Мексидол широко применяется в неврологии, кардиологии и психиатрии благодаря своему комплексному действию, включающему антиоксидантные, антигипоксические, мембранопротекторные и ноотропные свойства [15; 16]. Препарат

демонстрирует способность повышать устойчивость организма к различным повреждающим факторам, таким как ишемия, интоксикация и оксидативный стресс [17]. Исходя из перечисленных свойств, данный препарат представляется перспективным для коррекции морфологических изменений, вызванных хроническим употреблением кофеина.

Результаты данного исследования могут иметь практическое значение для разработки рекомендаций по безопасному употреблению кофеина, а также для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением функции селезенки. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для оценки риска развития патологических изменений в селезенке у лиц, злоупотребляющих кофеином, а также для назначения профилактических и лечебных мероприятий.

Цель исследования

Исследование структурных преобразований в селезенке самцов крыс различных возрастных групп при употреблении повышенных доз кофеина и введении мексидола подкожно в качестве корректирующего агента.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 144 самцах белых крыс (72 инфантильные крысы-самцы с исходной массой тела 70-75 г и 72 ювенильные крысы-самцы с исходной массой тела 130-140 г). Обе возрастные группы были распределены на 3 группы по 6 животных в каждой. Группа 1 включала интактных животных, находившихся на стандартной диете вивария. В группе 2 животные получали кофеин-бензоат натрия внутрижелудочно в дозировке 120 мг/кг/сутки. Животным группы 3 на фоне воздействия кофеина в дозировке, идентичной назначенной в группе 2, был назначен препарат мексидол в дозировке 50 мг/кг/сутки, рассчитанной предварительно [18; 19]. Препарат вводился подкожно по стандартной методике [20]. Сроки наблюдения составляли 7, 14, 30 и 90 суток после начала приема препаратов, по истечении которых животные обеих возрастных групп одновременно выводились из эксперимента путем передозировки анестезирующего средства и последующей декапитации, что также является стандартным методом [18]. После проводилась срединная лапаротомия, селезенка мобилизовалась и выделялась внебрюшинно. После отделения брюшины производилось отделение капсулы. Для гистологического исследования выделенную селезенку фиксировали в жидкости Буэна, промывали, обезживали в батарее спиртов восходящей концентрации с последующей заливкой материала в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, полученные при помощи санного микротомы ESM-150S (Япония), и мазки-отпечатки окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые гистологические препараты исследовали и фотографировали, используя цитоморфологический комплекс, в состав которого входили

микроскоп OLYMPUS CX-41 и цифровая видеокамера OLYMPUS SP 500 UZ [12]. Цифровые микрофотографии получали при объективе Plan 10x/0.25 ∞ -/FN22. Гистоморфометрия производилась с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology». Макромикроскопическое исследование производилось при помощи микроскопа МБС-10 и его калибровочной сетки. Исследовались максимальные гистологические срезы селезёнки на уровне ворот, на которых определялась общая площадь среза, абсолютная и относительная площади белой и красной пульпы селезёнки, а также площадь стромы [19]. Обработка данных производилась при помощи программного обеспечения MS Office Excel. Для каждой группы рассчитывались среднее значение и стандартная ошибка. Для сравнения между сроками наблюдения использовался t-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$, что является стандартным статистическим методом [20; 21].

Результаты исследования и их обсуждение

У интактных инфантильных животных процентное соотношение белой пульпы к общей площади среза на 7-е сутки составило 19,48%, к 14-м суткам – 19,62%, на 30-е сутки – 19,97% и к 90-м суткам изменялось до 20,28%. Процентное соотношение красной пульпы к общей площади гистологического среза селезёнки имело значения от 78,09% до 77,11% с 7-х по 90-е сутки.

Площадь красной пульпы селезёнки данной группы на гистологическом срезе за период с 7-х по 90-е сутки эксперимента выросла с $5,78 \pm 0,10$ мм² до $8,13 \pm 0,13$ мм², что соответствует данным, ранее полученными авторами [22].

У интактных ювенильных животных процентное соотношение белой пульпы к общей площади среза на 7-е сутки составляло 22,18%, на 14-е сутки – 23,12%, на 30-е сутки имело значение 24,11%, и к 90-м суткам изменялось до 25,24%. Это свидетельствует о возрастных изменениях белой пульпы к 90-му дню наблюдения за ювенильными животными. Процентное соотношение красной пульпы от общей площади гистологического среза селезёнки имело значения на 7-е сутки – 74,84%, на 14-е сутки – 74,16%. К 30-м суткам исследования данный показатель был равен 73,11%, а к 90-м суткам он составлял 71,98%. Граница между белой и красной пульпой хорошо выражена. За период наблюдения с 7-х по 90-е сутки площадь красной пульпы селезёнки контрольных ювенильных крыс на гистологическом срезе выросла с $8,09 \pm 0,14$ мм² до $9,94 \pm 0,18$ мм², что подтверждается данными других авторов [21].

У животных инфантильного возраста, получавших кофеин, на гистологических препаратах селезёнки возрастало процентное соотношение белой пульпы к общей площади препарата, с 22,85% до 25,11% с 7-х по 30-е сутки эксперимента соответственно. При этом

данный показатель превышал контрольные значения на 17,29%, 20,64% и 25,72% на 7, 14 и 30-е сутки эксперимента. В то же время процентное соотношение красной пульпы к общей площади среза составляло 74,41% к 7-м суткам и 77,11% к 90-м суткам, демонстрируя показатели меньше, чем в группе контрольных животных, на 4,72%, 5,84%, 7,41% и 5,82% во все сроки эксперимента. На фоне у животных инфантильного возраста с избыточным потреблением кофеина на срезе площадь красной пульпы селезёнки уменьшалась во все сроки эксперимента на 14,89%, 18,27%, 20,66% и 16,05%, что согласуется с данными, ранее полученными авторами [18].

У ювенильных животных, получавших кофеин, процентное соотношение белой пульпы к общей площади препарата селезёнки возрастало с 7-х по 90-е сутки эксперимента с 9 10 7 2 12 12 23,62% до 30,39%. При этом данный показатель был выше контрольных значений на 10,99%, 16,21% и 20,39% с 14-х по 90-е сутки эксперимента. Процентное соотношение красной пульпы к общей площади среза составляло 73,17% к 7-м суткам и 66,25% к 90-м суткам, демонстрируя показатели меньше, чем в группе контрольных животных, на 2,23%, 3,82%, 5,89% и 7,96% во все сроки эксперимента. У 2-й группы крыс ювенильного возраста на срезе площадь красной пульпы селезёнки снижалась на 5,82%, 9,88%, 14,92% и 19,83%, что согласуется с ранее полученными авторами данными [22].

У инфантильных крыс, получавших кофеин и мексидол, соотношение площади белой пульпы к общей площади препарата в процентах на срезах селезёнки уменьшалось с 7-х по 90-е сутки эксперимента с 22,58% до 21,34%. При этом данный показатель был выше контрольных значений на 15,88%, 12,09%, и 9,76% на 7, 14 и 30-е сутки эксперимента, что согласуется с данными, полученными в сторонних исследованиях [23]. В то же время по сравнению с группой кофеина он был ниже на 7,08%, 12,70% и 12,04% на 14, 30 и 90-е сутки. Что касается красной пульпы, то процентное соотношение ее к общей площади среза составляло 74,71% к 7-м суткам и 75,90% к 90-м суткам, демонстрируя показатели ниже, чем в группе контроля на 4,33%, 3,41% и 2,82% на 7, 14, и 30-е сутки. Показатели группы кофеина данный параметр превышал на 2,59%, 4,96% и 4,51%, начиная с 14-х суток эксперимента.

При воздействии мексидолом у крыс инфантильного возраста площадь красной пульпы селезёнки увеличивалась на 7,99%, 14,74% и 13,79% с 14-х по 90-е сутки эксперимента по сравнению со 2-й группой.

Процентное соотношение белой пульпы к общей площади препарата у крыс ювенильного возраста, которые получали кофеин и мексидол, на гистологических препаратах селезёнки увеличивалось во все сроки эксперимента с 23,61% до 27,64%. При этом данный показатель был выше контрольных значений на 6,45%, 7,01%, 8,25% и 9,50% на

всех сроках эксперимента. В то же время по сравнению с группой кофеина он был ниже на 6,85% и 9,04% на 30-е и 90-е сутки. Что касается красной пульпы, то процентное соотношение ее к общей площади среза составляло 73,19% к 7-м суткам и 69,31% к 90-м суткам, демонстрируя показатели ниже, чем в группе контроля, на 2,21%, 2,44%, 2,96% и 3,71% на 7, 14, 30 и 90-е сутки, что подтверждается данными, полученными авторами ранее [2]. Показатели группы кофеина данный параметр превышал на 3,12% и 4,62% на 30-е и 90-е сутки.

При воздействии мексидола площадь красной пульпы селезёнки ювенильных крыс была выше, чем во 2-й группе, на 3,32%, 3,53% и 12,88% с 14-х суток эксперимента, что соответствует ранее полученным авторами данным [22].

На макромикроскопическом уровне структурной организации селезёнки избыточное употребление кофеина у инфантильных животных сопровождалось уменьшением общей площади сечения органа с 7-х по 90-е сутки эксперимента на 10,71%, 13,22%, 14,35% и 10,97%, а у ювенильных крыс с 14-х по 90-е сутки – на 6,35%, 10,71% и 12,96% (рис. 1, 2), что соответствует данным, полученным иными авторами [23].

При этом процентное соотношение площади красной пульпы с 7-х по 90-е сутки эксперимента у инфантильных животных было меньше контроля на 4,72%, 5,84%, 7,41% и 5,82%, а у ювенильных крыс – на 2,23%, 3,82%, 5,89% и 7,96%. Однако соотношение относительной площади белой пульпы у инфантильных животных с 7-х по 90-е сутки эксперимента превышало контрольные значения на 17,29%, 20,64%, 25,72% и 19,60%, а у ювенильных крыс с 14-х по 90-е сутки – на 10,99%, 16,21% и 20,39%.

Следовательно, и на макромикроскопическом уровне структурной организации селезёнки отклонения, выявленные у инфантильных животных, максимально проявлялись к 30-м суткам эксперимента, а у ювенильных крыс нарастали с увеличением сроков эксперимента.

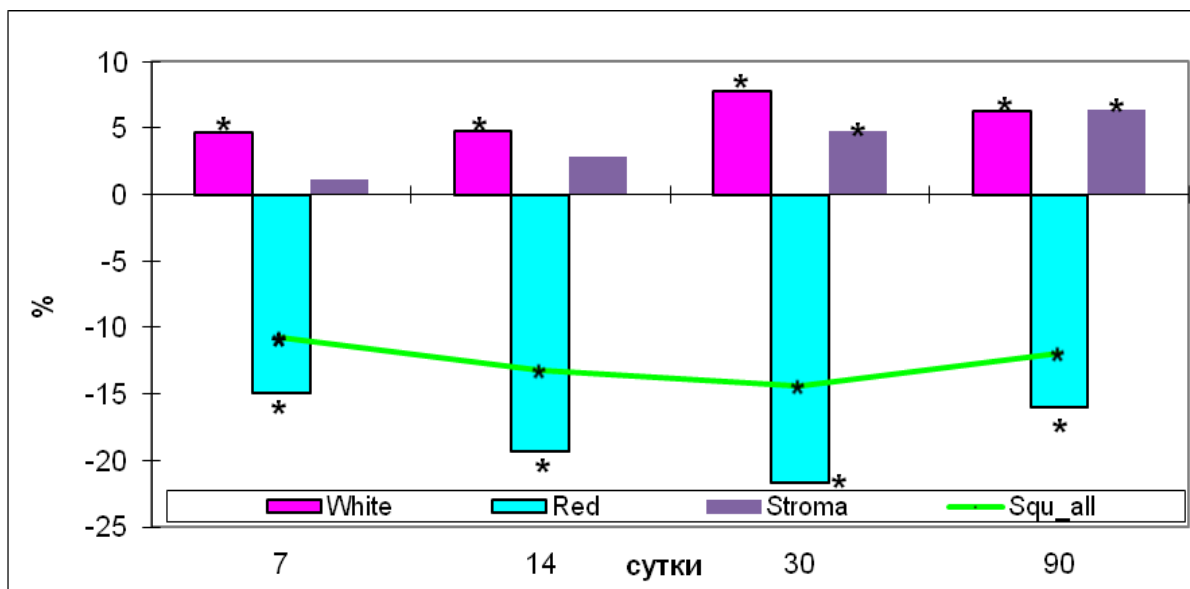


Рис. 1. Динамика изменения показателей площади селезёнки крыс инфантильного возраста, избыточно употреблявших кофеин, по срокам наблюдения (показатели даны в % по отношению к контрольной группе)

Примечание. На этом и последующих рисунках: White – площадь белой пульпы, Red – площадь красной пульпы, Stroma – площадь стромы, Squ_all – общая площадь; * - статистически значимые отличия по сравнению с показателями интактных животных, $p < 0,05$.

Источник: составлено авторами.

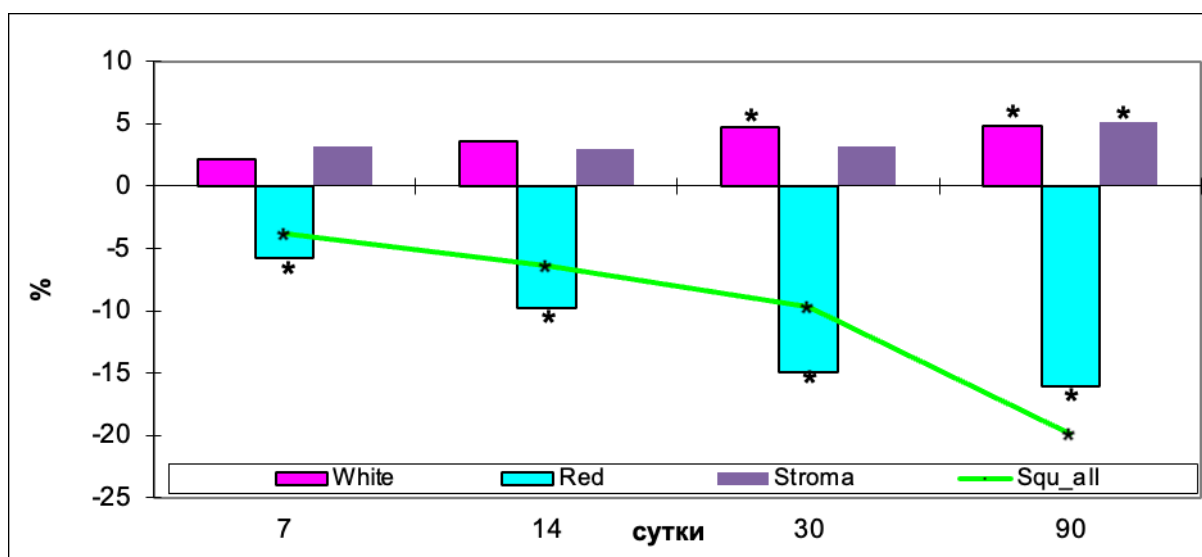


Рис. 2. Динамика изменения показателей площади селезёнки крыс ювенильного возраста, избыточно употреблявших кофеин, по срокам наблюдения (показатели даны в % по отношению к контрольной группе)

Источник: составлено авторами.

Таким образом, избыточное употребление кофеина на органном и

макромикроскопическом уровнях структурной организации селезенки сопровождается явлениями гипотрофии органа при одновременном повышении функциональной активности белой пульпы. У инфантильных животных максимальные проявления регистрируются к 30-м суткам эксперимента, когда объём селезенки и ее площадь на срезе на уровне ворот были меньше контрольных значений на 32,04% и 14,35%, а относительная площадь белой пульпы возрастала на 25,72%. У ювенильных животных максимальные проявления регистрировались к 90-м суткам эксперимента, что для аналогичных показателей составило соответственно 27,80%, 12,96% и 20,39%, что подтверждается данными, ранее полученными другими авторами [23].

Выявленные изменения морфологии селезёнки у лабораторных животных при потреблении кофеина в избыточной дозе требуют поиска путей их коррекции, оптимально в данном случае фармакологической.

На макромикроскопическом уровне структурной организации селезёнки введение мексидола на фоне избыточного употребления кофеина сопровождалось увеличением общей площади сечения органа у инфантильных крыс с 14-х по 90-е сутки эксперимента на 5,28%, 9,44% и 9,00%, а у ювенильных крыс к 30-м и 90-м суткам – на 5,35% и 7,88%, что согласуется с данными, ранее представленными иными авторами [24].

При этом процентное соотношение площади красной пульпы с 14-х по 90-е сутки эксперимента у инфантильных животных было больше значений группы без коррекции на 2,59%, 4,96% и 4,51%, а у ювенильных крыс к 30-м и 90-м суткам – на 3,12% и 4,62%. Однако соотношение относительной площади белой пульпы у инфантильных животных с 14-х по 90-е сутки эксперимента было меньше значений группы без коррекции на 7,08%, 12,70% и 12,04%, а у ювенильных крыс к 30-м и 90-м суткам – на 6,85% и 9,04%, что соответствует данным, полученным авторами ранее, и данным сторонних исследований [23-25].

Следовательно, и на органном, и на макромикроскопическом уровнях структурной организации селезёнки введение мексидола на фоне избыточного употребления кофеина у инфантильных животных оказывало корригирующее влияние с 14-х суток, а у ювенильных крыс – с 30-х суток эксперимента. У инфантильных животных выявленные отклонения максимально проявлялись к 30-м суткам эксперимента, а у ювенильных крыс – к 90-м суткам эксперимента (рис. 3, 4), что согласуется с данными сторонних исследований [26].

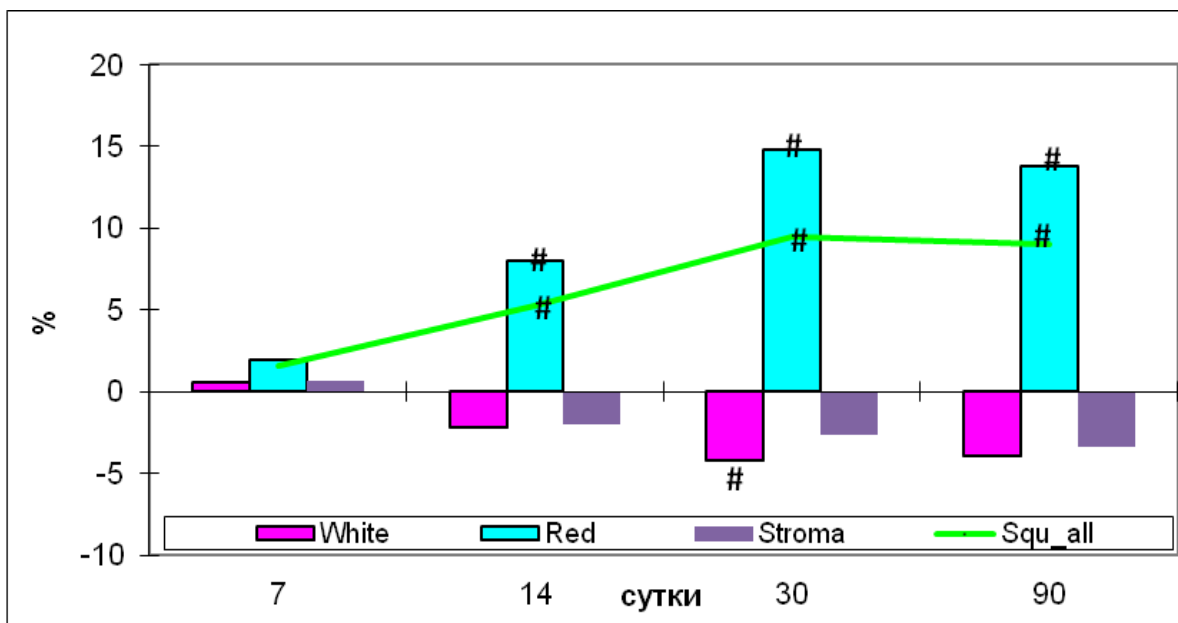


Рис. 3. Динамика изменения показателей площади селезёнки крыс инфантильного возраста, получавших мексидол на фоне избыточного употребления кофеина (показатели даны в % по отношению к группе животных, избыточно употреблявших кофеин)

Примечание: # - статистически значимые отличия по сравнению с показателями животных, получавших кофеин, $p < 0,05$.

Источник: составлено авторами.

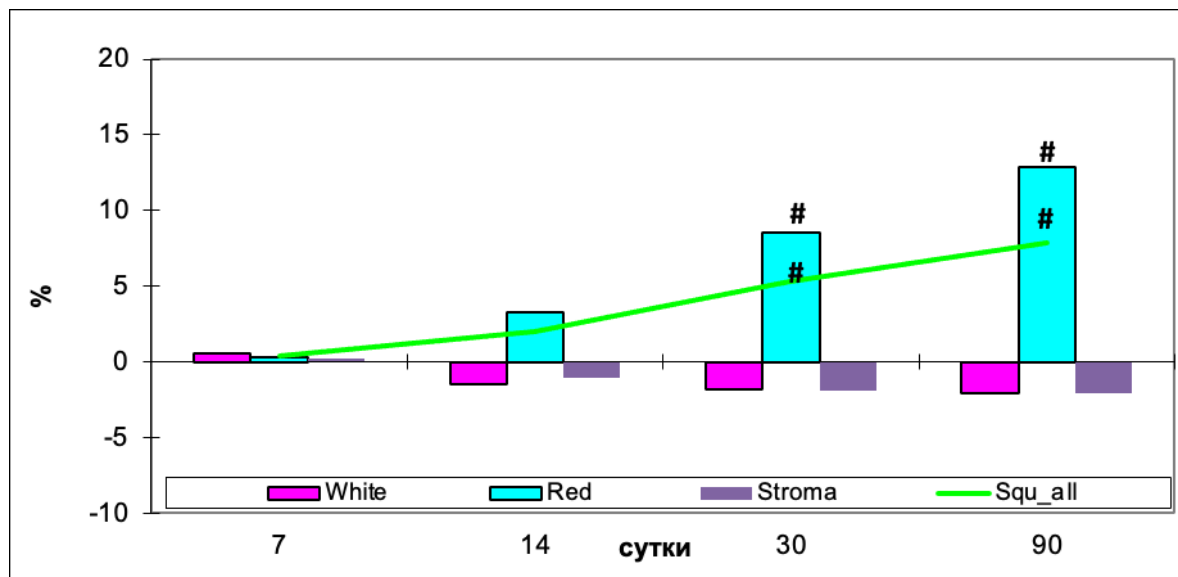


Рис. 4. Динамика изменения показателей площади селезёнки крыс ювенильного возраста, получавших мексидол на фоне избыточного употребления кофеина (в % по отношению к группе без коррекции)

Источник: составлено авторами.

Таким образом, на органном и макромикроскопическом уровнях структурной организации селезёнки введение мексидола на фоне избыточного употребления кофеина у инфантильных животных оказывало корректирующее влияние с 14-х суток, а у ювенильных крыс – с 30-х суток эксперимента, что согласуется с данными сторонних исследований [23; 24]. У инфантильных животных максимальные проявления регистрируются к 30-м суткам эксперимента, когда объём селезенки и ее площадь на срезе на уровне ворот были больше значений группы без коррекции на 33,73% и 9,44%, а относительная площадь белой пульпы уменьшалась на 12,70% [23]. У ювенильных животных максимальные проявления регистрировались к 90-м суткам эксперимента, что для аналогичных показателей составило соответственно 25,94%, 7,88% и 9,04%.

Заключение

Избыточное употребление кофеина оказывает выраженное негативное воздействие как на микроскопическое, так и макромикроскопическое строение селезенки, выражающееся в увеличении количества белой пульпы при сопутствующем уменьшении количества красной пульпы и развитии гипотрофических явлений.

Среди множества препаратов с антиоксидантной активностью мексидол занимает особое место за счет его свойств в отношении влияния на биологические мембраны и энергопроцессы внутри клеток. Гипотрофические изменения в селезёнке белых крыс-самцов на фоне избыточного потребления кофеина могут быть вызваны снижением кровотока в органе за счёт влияния кофеина на кровеносные сосуды селезенки. Таким образом, мексидол потенциально может выступить в роли корректора, оптимизируя микроциркуляцию и питание клеточных мембран в селезенке.

Список литературы

1. Gahr M. Koffein, das am häufigsten konsumierte Psychostimulans: eine narrative Übersichtsarbeit [Caffeine, the most frequently consumed psychostimulant: a narrative review article]. Fortschr. Neurol. Psychiatr. // 2020. Vol. 88, Is. 5. P. 318-330. German. DOI: 10.1055/a-0985-4236.
2. Грищенко А.А., Лузин В.И. Изменения микроморфометрических показателей белой пульпы селезёнки инфантильных крыс на потребления кофеина в избыточной дозе и коррекции мексидолом // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023. Т. 21. № 3. С. 22-26. URL: <https://disk.yandex.ru/i/wEf9fyk4Sp-Dxg>. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=68565069>.

3. Bertasi R.A.O., Humeda Y., Bertasi T.G.O., Zins Z., Kimsey J., Pujalte G. Caffeine intake and mental health in college students. // *Cureus*. 2021. Vol. 13, Is. 4. P. e14313. DOI: 10.7759/cureus.14313.
4. Turner S., Ali A., Wham C., Rutherford-Markwick K. Secondary school students and caffeine: consumption habits, motivations, and experiences // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, Is. 4. P. 1011. DOI: 10.3390/nu15041011.
5. Ramanaviciene A., Acaite J., Ramanavicius A. Chronic caffeine intake affects lysozyme activity and immune cells in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* 2004. Vol. 56, Is. 5. P. 671-6. DOI: 10.1211/0022357023268.
6. Li Z-D., Geng M-Y., Dou S-R., Wang X., Zhang Z-H., Chang Y-Z. Caffeine decreases hepcidin expression to alleviate aberrant iron metabolism under inflammation by regulating the IL-6/STAT3 pathway // *Life*. 2022. Vol. 12, Is. 7. P. 1025. DOI: 10.3390/life12071025.
7. Фетисов С.О., Вердиян Г.Г., Бахмет А.А., Соколов Д.А. Морфологические изменения селезёнки крыс в условиях иммобилизационного стресса // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021. Т. 16. № 3(93). С. 60-64. URL: https://mvsbmu.ru/files/journals/3_2021.pdf.
8. Pikin I.Yu., Nuzova O.B., Kagan I.I. New data on living anatomy and topography of the spleen // *Natural resources of the Earth and environmental protection*. 2021. Vol. 2, Is. 2. P. 48-53. DOI: 10.26787/nydha-2713-203X-2021-2-2-48-53.
9. Садыкова Н.Н. Морфология селезёнки позвоночных животных: сравнительный аспект // *Аграрный вестник Северного Кавказа*. 2023. № 3(51). С. 29-33. DOI 10.31279/2949-4796-2023-3-51-29-33.
10. Вишневская Т.Я., Абрамова Л.Л. Морфофункциональные типы селезёнки разных видов млекопитающих // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2015. № 6(56). С. 247-249. URL: <http://iramn.ru/journals/bbm/2020/7/5871/>.
11. Миникеев И.М. Патоморфологические реакции слизистой оболочки полости рта и регионарных лимфатических узлов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2016. 21 с. URL: <http://www.dslib.net/anatomia-patologii/patomorfologicheskie-reakcii-slizistoj-obolochki-polosti-rta-i-regionarnyh.html>.
12. Власова А.А., Лузин В.И. Динамика показателей микроморфометрии белой пульпы селезёнки половозрелых крыс при избыточном потреблении кофеина и коррекции мексидолом // *Университетская клиника*. 2023. № 4(49). С. 11-15. URL: <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/download/2014/1707/>.

13. Гречко В.В., Овчинников Д.К. Артериальная васкуляризация селезенки у пушных зверей клеточного содержания // Ветеринария Кубани. 2020. № 6. С. 35-37. DOI: 10.33861/2071-8020-2020-6-35-37.
14. Черкасова М.Н., Жуховицкий В.Г., Боровая Т.Г. Сравнительная характеристика белой пульпы селезёнки в экспериментальных моделях сепсиса, вызванного разными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170. №7. С. 57-60. URL: https://libr.orensau.ru/component/docman/doc_download/3751----.
15. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118(12-2). С. 87-93. DOI: 10.17116/jnevro201811812287.
16. Фастова О.Н., Лузин В.И., Мосягина Н.А., Приходченко И.С. Темпы роста большеберцовых костей у половозрелых белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и коррекции мексидолом либо селенитом натрия // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 04-05 октября 2018 года). Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2018. С. 189-190. URL: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Sbornik.pdf>.
17. Бибик В.В., Мосягина Н.А., Соловьева И.В., Гуценко А.В., Шимкус Т.С. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина преобразования химического состава дентина нижнего резца белых крыс и возможности его коррекции // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2024. Т. 14. № 3. С. 10-15. DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-10-15.
18. Грищенко А.А. Результаты макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне потребления кофеина в избыточной дозе и коррекции мексидолом // Теоретические и практические аспекты современной медицины : Сборник материалов 95-й Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой десятилетию науки и технологий в России, Симферополь, 06 апреля 2023 года. Симферополь: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского" (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского - структурное подразделение), 2023. С. 314-315. URL: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/Jc9Zj2whe4M24SdHBO8id1xLFNPLYWJsOj3n1uis6HzKA5CoX6phl63cnqOVia2VhNG7tWPoWCN0M4CXvXvj5eTAesnPkFhJyYnqpHPdhU4w_-aWhVa91w/Sbornik_materialov_95-y_Vserossiyskoy_nauchno-prakticheskoy_konferentsii_posvyaschyonnoy_desyatiletuyu_nauki_i_tekhnologiy_v_Rossii.pdf

19. Грищенко А.А. Показатели макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022. № 5(173). С. 31-39. URL: <https://disk.yandex.ru/i/-oRDqzyqJ4K54w>, URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=55990681>.
20. Luzin V., Belik I., Astrakhantsev D., Mosyagina N. Gross morphology of thymus and spleen in rats after formation of defect in the tibia and sodium benzoate intake // Bone Reports. 2021. Vol. 14. P. 100889. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.100889.
21. Торба А.В., Лузин В.И., Луговсков Д.А., Клименко А.К., Ботнар Н.В. Некоторые биохимические показатели крови у крыс различного возраста после нанесения дефекта большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021. Т. 19. № 2. С. 58-65. URL: <https://disk.yandex.ru/i/HG5SfxGTRTNIJQ>, URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49767641>.
22. Лузин В.И., Грищенко А.А. Изменение показателей красной пульпы селезенки крыс под влиянием избыточного потребления кофеина и коррекции мексидолом // Актуальные вопросы биологии и медицины: материалы Открытой студенческой научной конференции (г. Луганск, 11 апреля 2023 г.). Луганск: Книта, 2023. С.131-136. URL: <https://dspace.lgpu.org/handle/123456789/6980>.
23. Мовенко А.В. Морфогенез скелета при избыточном употреблении кофеина и коррекции мексидолом: анатомо-экспериментальное исследование. автореф дис. ... канд. мед. наук. Луганск, 2023. 22 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01012248587>.
24. Мосягина Н.А., Савенко Л.Д. Химический состав регенерата большеберцовой кости при имплантации гидроксиапатитного материала ок-015 у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022. № 6(174). С. 36-46. URL: https://www.researchgate.net/publication/379078723_HIMICESKIJ_SOSTAV_REGENERATA_BOLSEBERCOVOJ_KOSTI_PRI_IMPLANTACII_GIDROKSIAPATITNOGO_MATERIALA_OK-015_U_KRYS_PRI_POVTORNOM_PERELOME_NA_FONE_SAHARNOGO_DIABETA_2_TIPI.
25. Мовенко А.В., Лузин В.И., Савенко Л.Д. Особенности прочности плечевой кости у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022. Т. 20. № 3. С. 74-79. URL: <https://disk.yandex.ru/i/QTSpWSCy8bLyvQ>, URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54034318>.

26. Лузин В.И., Торба А.В. Структура диафиза плечевой кости у крыс различного возраста после нанесения дефекта большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022. № 2(170). С. 18-28. URL: https://disk.yandex.ru/i/XsViKUAj_IGDjQ, URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69213344>.