

# Изучение эффективности применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксипатита кальция при лечении эймериоза

О.В. Злобина<sup>1</sup>, И.О. Бугаева<sup>1</sup>, И.В. Глухова<sup>1</sup>, С.В. Ларионов<sup>2</sup>, Д.М. Коротова<sup>2</sup>,  
А.В. Глухова<sup>1</sup>, С.Я. Пичхидзе<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>2</sup> Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова, 410012, Российская Федерация, Саратов, пл. Театральная, 1

<sup>3</sup> Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина, 410054, Российская Федерация, Саратов, ул. Политехническая, 77

## Аннотация

**Введение.** Протозойные кишечные инфекции встречаются в современном мире достаточно часто, они вызывают тяжелые клинические проявления и в некоторых случаях, чаще в странах с жарким климатом, приводят к летальному исходу. Это обусловлено способностью возбудителя попадать в организм человека водным, фекально-оральным или алиментарным путем. В связи с этим актуальна разработка нового безопасного и эффективного энтеросорбента от протозойных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

**Цель:** изучить эффективность применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксипатита кальция, сравнить эффективность его использования с коллоидным диоксидом кремния (Полисорбом) в отношении простейших (эймерий) в эксперименте на кроликах.

**Материал и методы.** Была проведена разработка комбинированного энтеросорбента на основе гидроксипатита кальция и экспериментальное лечение им лабораторных животных (кроликов – 40 животных), зараженных протозойным заболеванием – эймериозом. Сформированы четыре группы: здоровый контроль, зараженный контроль, зараженная опытная группа, зараженная группа сравнения (препарат сравнения – Полисорб). Терапию проводили в течение 5 сут, препараты применяли перорально.

**Результаты.** Показано, что применение комбинированного энтеросорбента на основе гидроксипатита кальция в суточной дозе 0,05 г на 1 кг массы тела привело к снижению интенсивности инвазии ЖКТ кроликов ооцистами на 80% по сравнению с контролем, а использование коллоидного диоксида кремния в суточной дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела – на 49% по сравнению с контролем.

**Выводы.** Комбинированный препарат на основе гидроксипатита кальция эффективно снижает интенсивность инвазии ооцистами эймерий ЖКТ кроликов в эксперименте. Его интенсивность на 31% превосходит интенсивность коллоидного диоксида кремния.

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ключевые слова:</b>                       | энтеросорбент, гидроксипатит кальция, эймериоз, терапия, протозойные заболевания, кролики.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Конфликт интересов:</b>                   | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Прозрачность финансовой деятельности:</b> | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Соответствие принципам этики:</b>         | эксперименты на животных проводили строго в соответствии с законодательной базой, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, нормативными актами (Приказ Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977 г.; Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003 г.), с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 03 от 04.10.2022 г. |

**Для цитирования:**

Злобина О.В., Бугаева И.О., Глухова И.В., Ларионов С.В., Коротова Д.М., Глухова А.В., Пичхидзе С.Я. Изучение эффективности применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция при лечении эймериоза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):209–215. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-209-215>.

## The study the effectiveness of the combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in eimeriosis treatment

Olga V. Zlobina<sup>1</sup>, Irina O. Bugaeva<sup>1</sup>, Iulianiya V. Glukhova<sup>1</sup>,  
Sergey V. Larionov<sup>2</sup>, Darya M. Korotova<sup>2</sup>, Anna V. Glukhova<sup>1</sup>,  
Sergey Ya. Pichkhidze<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,  
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>2</sup> Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov,  
1, Teatralnaya sq., Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>3</sup> Saratov State Technical University named after Yu.A. Gagarin,  
77, Politechnicheskaya str., Saratov, 410054, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Protozoal intestinal infections are quite common in the modern world. They cause severe clinical manifestations, and in some cases, more often, in countries with a hot climate, lead to death. This is due to the ability of the pathogen to enter the human body through water, fecal-oral or alimentary routes. In this regard, the development of a new safe and effective enterosorbent for protozoal diseases affecting the gastrointestinal tract is relevant.

**Aim:** To study the effectiveness of the combined enterosorbent based on hydroxyapatite and compare the effectiveness of its use with colloidal silicon dioxide (Polysorb) in relation to protozoa (eimeria) in an experiment on rabbits.

**Material and Methods.** The development of a combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite and experimental treatment of laboratory animals (rabbits - 40 animals) infected with protozoal disease - eimeriosis was carried out. Four groups were formed: healthy control, infected control, infected experimental group, infected comparison group (comparison drug – Polysorb). The therapy was carried out for 5 days. The drugs were administered orally.

**Results.** It is shown that the use of a combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in a daily dose of 0.05 g per 1 kg of body weight led to a decrease in the intensity of invasion of the gastrointestinal tract of rabbits by oocysts by 80% compared with the control, and the use of colloidal silicon dioxide in a daily dose of 0.1-0.2 g per 1 kg of body weight by 49% compared with control.

**Conclusion.** The combined preparation based on calcium hydroxyapatite effectively reduces the intensity of invasion by oocysts of the gastrointestinal tract of rabbits in the experiment. Its intensity efficiency exceeds the intensity of colloidal silicon dioxide by 31%.

**Keywords:** enterosorbent, calcium hydroxyapatite, eimeriosis, therapy, protozoal diseases, rabbits.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Adherence to ethical standards:** Experiments on animals were carried out strictly in accordance with the legislative framework, the Helsinki Declaration on Humane Treatment of Animals, the approval of the local Ethics Committee of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation Protocol No. 03 of 04.10.2022, regulations (Order of the Ministry of Health of the USSR "On measures to further improve organizational forms of work using experimental animals" No. 755 of 12.08.1977; Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On approval of the rules of laboratory practice" No. 266 of 19.06.2003).

**For citation:**

Zlobina O.V., Bugaeva I.O., Glukhova I.V., Larionov S.V., Korotova D.M., Glukhova A.V., Pichkhidze S.Ya. The study the effectiveness of the combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in eimeriosis treatment. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):209–215. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-209-215>.

## Введение

Простейшие, поражающие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вызывают кишечные инфекции, которые встречаются практически на всех континентах мира [1–3] с преимущественным распространением в странах с жарким климатом и представляют наибольшую опасность для детей и лиц с иммунодефицитом [4]. Наиболее распространены такие заболевания, как эймериоз, бластоцистоз, балантидиаз, являющийся профессиональной болезнью работников свиноводческих ферм, так как естественным носителем *Balantidium coli* являются свиньи, криптоспоридиоз и др. Большинство протозойных кишечных инфекций имеют фекально-оральный путь передачи [5], но существуют и другие способы распространения протозойной инфекции, к ним относят респираторные формы кокцидиозов с воздушно-капельным путем передачи. Чаще заражение происходит при проглатывании с пищей и водой ооцист, выделяющихся с калом больных. В кишечнике человека из ооцист выходят спорозоиты, внедряются в эпителий, разрушают его, возникает воспаление, иногда образуются язвы.

Помимо того, что спорозоиты могут проникать в эпителиальные клетки кишечника хозяина и разрушать их, они также мигрируют в желчные ходы, в дальнейшем поражают печень, также возможно попадание спорозоитов в почечные каналы, при этом миграции эймерий в кровь при заболевании не происходит. Появляются лихорадка с температурой до 39 °С, слабость, снижение аппетита, обезвоживание, нарушения пищеварения, диарея. Для лечения кокцидиозов применяют сульфаниламидные препараты, которые системно действуют на организм и могут вызывать аллергические реакции. Паразитирование данных простейших приводит к нарушению архитектоники ворсинок, из-за чего снижается всасывание питательных веществ.

При лечении кокцидиозов [6] применяют сорбенты (смекта, неосмектин и др.), содержащие в составе алюминий, который, по современным данным, может накапливаться в организме, что приводит к нарушению функций организма, дестабилизации структуры и количества хромосом, развитию болезни Альцгеймера и другим токсическим явлениям [7–10]. В связи с этим актуально проведение разработки более безопасного и эффективного энтеросорбента для лечения протозойных заболеваний.

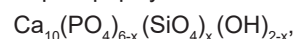
Гидроксипатит кальция (ГА), используемый в качестве действующего вещества при разработке энтеросорбента, является естественной составляющей костной ткани человека [11]. ГА широко применяется в медицине [11, 12], он используется в стоматологии для восстановления структуры эмали и наращивания костной ткани, в ортопедии и травматологии для замещения костной ткани и остеоиндукции, в косметологии и пластической хирургии как инъекционный филлер для контурной пластики. Кроме того, ГА обладает сорбционными свойствами, что и позволило использовать его как экспериментальный энтеросорбент.

Цель исследования: изучить эффективность применения комбинированного энтеросорбента на основе ГА и сравнить эффективность его использования с коллоидным диоксидом кремния (Полисорбом) в отношении простейших (эймерий) в эксперименте на кроликах.

## Материал и методы

Для получения комбинированного энтеросорбента использовали ГА, изготовленный по патенту [13]. Гидроксипатит кальция  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  является основным неорганическим компонентом костной и зубной ткани человека и применяется во многих областях медицины [11], так как обладает реминерализирующими, остеогенными и сорбционными свойствами. ГА синтезированный по ТУ 9398-001-00882879-2016, соответствует стандартам ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий», ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность», соответствуют протоколу токсикологических испытаний местнораздражающего действия и гемолитической активности медицинских изделий (материалов), устанавливающих их биологическую безопасность, № 616.016Р от 13 сентября 2016 г.

Получение кремнийзамещенного ГА проводили с молярным отношением  $\text{Ca/P} = 2,5$ , молярным отношением  $\text{Ca/(P+Si)} = 1,67$  и содержанием кремния около 5,8 мас. % (19 мас. % силикат-иона), по патенту [14]. Получен комбинированный препарат формулы:



где  $1 \leq x \leq 2$ .

Исследование эффективности применения разработанного препарата выполняли на кроликах, зараженных эймериозом [15]. Перед началом эксперимента у кроликов фиксировали клиническое состояние и вес. Для заражения кроликов поместили на подстилку, собранную из неблагополучного по эймериозу фермерского хозяйства. Эксперименты на животных проводили строго в соответствии с законодательной базой, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, нормативными актами (Приказ Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977 г.; Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003 г.), с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 03 от 04.10.2022 г.

Эксперимент проводили в условиях вивария Саратовского ГАУ на базе «Факультета ветеринарной медицины пищевых и биотехнологий». Были смоделированы условия содержания содержания кроликов. Животные содержались группами в клетках по 10 особей на несменяемой подстилке. Для поения использовали чистую воду в соответствии с нормами СанПиН 2.1.4.1074-01. Поение

осуществляли посредством nippleных поилок. Кормление кроликов производили в соответствии с возрастными потребностями комбикормом производства ООО «РОСТок». Производитель отрицает использование антикокцидных препаратов в составе комбикорма. В помещении поддерживали микроклимат согласно нормам содержания лабораторных животных.

Для изучения эффективности применения комбинированного препарата ГА+Si при эймериозе был проведен эксперимент, в котором использовали 40 кроликов в возрасте 21 сут. Животных разделили на четыре группы, по 10 кроликов в группе, следующим образом: 1-я группа – здоровый контроль, заражение и терапию не проводили; 2-я группа – зараженный контроль, терапия не проводилась; 3-я группа – зараженная опытная группа, препарат для терапии – комбинированный энтеросорбент на основе ГА; 4-я группа – зараженная группа сравнения, препарат терапии – Полисорб («Полисорб МП» – кремния диоксид коллоидный, АО «Полисорб», Россия).

Начиная с 7-х сут после заражения, во 2, 3 и 4-й группах проводили лабораторное исследование помета на наличие ооцист через каждые 7 сут до выявления простейших. Ежедневно учитывали клиническое состояние кроликов. Обнаружение ооцист эймерий производили флотационным методом с определением видового состава эймерий. Интенсивность инвазии определяли количественным методом в 1 г фекалий с использованием камеры МакМастера или камеры Горяева, таким образом определяли OPG (oocysts per gram – ооцист в 1 г).

После лабораторного и клинического выявления заболевания на 21-й день после заражения в опытной группе применяли комбинированный препарат ГА в дозе 0,05 г на 1 кг массы тела животного, перорально с кормом, в течение 5 дней. Использование энтеросорбента на основе ГА в указанной дозировке обусловлено экспериментально установленным отсутствием эффективности применения препарата в дозе 0,025 г/кг/сут в отношении простейших (эймерий) у кроликов.

В группе сравнения применяли Полисорб в дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела животного, перорально в смеси с кормом, в течение 5 дней.

Полученные результаты анализировали в системе MatLab R2018b при помощи пакета Statistics Toolbox. Для проверки нормальности распределения выборочных данных проводили тест Лиллиефорса. Количественные показатели описывали медианой и межквартильным интервалом  $Me (Q_1; Q_3)$ . Категориальные показатели представлены относительными (в %) частотами встречаемости. В связи с тем, что полученные данные имели распределение, отличное от нормального, при дальнейшей статистической обработке уровень статистической значимости различий количественных показателей в группах оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий относительных частот использовали критерий  $\chi^2$ . Пороговый уровень статистической значимости различий составлял  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Начало выделения ооцист у животных было зарегистрировано на 8-е сут после заражения. В течение первой недели заболевания клинические симптомы не были выявлены. Со второй недели стали появляться клиниче-

ские признаки в виде размягчения фекалий. На третьей неделе признаки достигли максимума, масса тела кроликов снижалась, наблюдали кровавую диарею с примесями слизи у некоторых особей. Нарастание клинических признаков заболевания сопровождалось ростом интенсивности инвазии.

Установили видовой состав эймерий [16], обнаруженных у зараженных кроликов: *Eimeria (E.) perfringens*, *E. magna*, *E. media*, *E. coecicola*, *E. exigua*. При определении вида эймерий учитывали размеры ооцист, их форму, особенности строения (наличие или отсутствие микропиле). При этом индекс обилия *Eimeria perfringens* превосходил аналогичный показатель остальных видов (таблица).

**Таблица.** Видовой состав и морфологические особенности эймерий, обнаруженных у кроликов

**Table.** Species composition and morphological features of eimeria found in rabbits

| Вид эймерий<br>Type of Eimeria | Длина, мкм<br>Length, $\mu\text{m}$ | Ширина, мкм<br>Width, $\mu\text{m}$ | Индекс обилия, экз.<br>Abundance index, ex. |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>E. perfringens</i>          | 22,45<br>(19,50; 24,85)             | 19,44<br>(15,69; 23,17)             | 58 000                                      |
| <i>E. magna</i>                | 30,40<br>(21,65; 32,05)             | 20,35<br>(12,40; 21,66)             | 22 000                                      |
| <i>E. media</i>                | 34,81<br>(29,90; 35,75)             | 21,09<br>(17,33; 27,84)             | 5 600                                       |
| <i>E. coecicola</i>            | 36,31<br>(27,58; 40,10)             | 21,90<br>(29,20; 31,23)             | 2 300                                       |
| <i>E. exigua</i>               | 22,23<br>(16,11; 25,59)             | 20,08<br>(18,66; 26,20)             | 2 500                                       |

После начала лечения интенсивность инвазии учитывали ежедневно. На 1-е сут терапии значимых различий в интенсивности инвазии ЖКТ кроликов контрольной, опытной и группы сравнения не наблюдалось. Со 2-х сут зарегистрировано плавное снижение интенсивности инвазии в группах, получающих терапию. При этом резкое снижение интенсивности инвазии более чем на 30% от значений 1-х сут терапии зарегистрировано в группе применения препарата ГА+Si на 3-и сут терапии. Количество выделяемых животными ооцист на 4-е сут терапии в группе применения ГА+Si снизилось на 46% по сравнению с группой контроля и на 26% – по сравнению с группой применения Полисорба. К 5-м сут в опытной группе и группе сравнения значения интенсивности инвазии достигли показателей ниже 20 000 OPG (рис. 1).

Установлено, что комбинированный препарат ГА обладает сорбционными свойствами, необходимыми для лечения протозойной инфекции ЖКТ (эймериоза) [17, 18]. При этом интенсификация комбинированного препарата ГА на 31% превосходит интенсификацию коллоидного диоксида кремния, что обеспечивает более выраженный терапевтический эффект при лечении эймериоза в сравнении с Полисорбом. Выявлено, что терапевтическая доза ГА+Si ниже дозы Полисорба 0,05 г/кг и 0,1–0,2 г/кг соответственно. Интенсификация коллоидного диоксида кремния равна 49% в сравнении с комбинированным препаратом ГА+Si (80%).



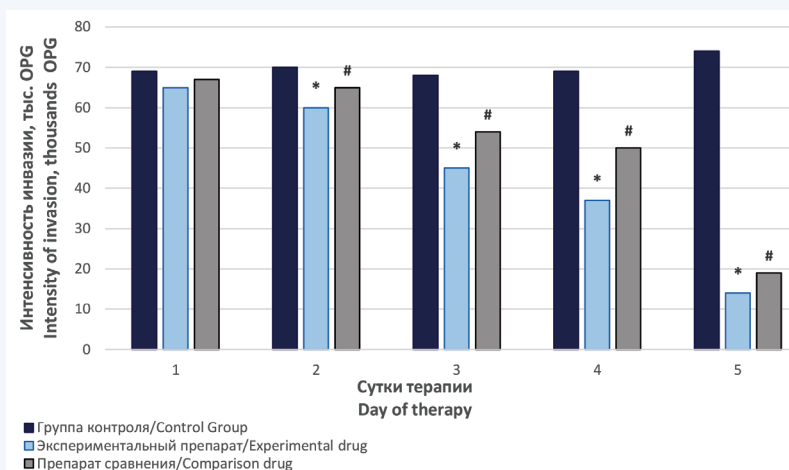


Рис. 1. Влияние комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита и энтеросорбента коллоидного диоксида кремния на интенсивность инвазии ооцист эймерий в желудочно-кишечном тракте кроликов

Примечание: \*/# –  $p < 0,05$  различия между группой контроля и экспериментальной группой/группой сравнения, \*\* – в группе контроля терапия не проводилась, в качестве экспериментального препарата использовали комбинированный препарат гидроксиапатита кальция, в качестве препарата сравнения применяли коллоидный диоксид кремния («Полисорб»).

Fig. 1. Effect of a combined enterosorbent based on hydroxyapatite and an enterosorbent of colloidal silicon dioxide on the intensity of invasion of oocysts of eimeria in the gastrointestinal tract of rabbits

Note: \*/# –  $p < 0.05$  differences between the control group and the experimental/comparison group, \*\* – no therapy was carried out in the control group, a combined preparation of calcium hydroxyapatite was used as an experimental drug, colloidal silicon dioxide («Polysorb») was used as a comparison drug.

Известны исследования гидроксиапатита кальция, используемого для удаления билирубина [19] из крови свиней посредством экстракорпоральной гемоперфузии, в других исследованиях гранулы кремний-замещенного гидроксиапатита, имплантированного подкожно мышам, применяли для адсорбции инсулина, также исследовалась способность адсорбции токсинов, выделяемых различными патогенными штаммами микроорганизмов на гидроксиапатит. Проведенное нами исследование также подтвердило адсорбционную способность ГА, которая проявлялась в снижении интенсивности инвазии ЖКТ кроликов ооцистами простейших. Результаты проведенного эксперимента представляют возможность дальнейшего изучения ГА в качестве желудочно-кишечного адсорбента при лечении не только протозойных инфекций, но и отравлений различными экзогенными токсическими веществами, для перспективного применения энтеросорбента на основе ГА в клинической медицине.

## Выводы

1. Установлено, что интенсивность комбинированного препарата ГА+Si (кремнийзамещенный гидроксиапатит кальция), используемого перорально в суточной дозе из расчета 0,05 г на 1 кг массы тела ежедневно в течение 5 дней, при экспериментальном лечении протозойной кишечной инфекции (эймериоза) у кроликов составляет 80% (контроль 0%).

2. Интенсивность комбинированного препарата (кремнийзамещенный гидроксиапатит кальция) на 31% превосходит интенсивность коллоидного диоксида кремния (49%), применяемого при лечении эймериоза кроликов перорально в течение 5 дней в суточной дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела в эксперименте.

3. Применение комбинированного энтеросорбента на основе ГА эффективно при протозойных инфекциях ЖКТ (кокцидиозах), в связи с этим актуально проведение дальнейших исследований представленного препарата.

## Литература / References

- Sebaa S., Behnke J.M., Baroudi D., Hakem A., Abu-Madi M.A. Prevalence and risk factors of intestinal protozoan infection among symptomatic and asymptomatic populations in rural and urban areas of southern Algeria. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):888. DOI: 10.1186/s12879-021-06615-5.
- Zhao D.Y., Jiang T.T., Chen W.Q., Zhang Y.L., Deng Y., Xu B.L. et al. Prevalence of intestinal protozoan infections among rural children in Henan Province from 2014 to 2015. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2021;33(3):287–292. DOI: 10.16250/j.32.1374.2021074.
- Bauhofer A.F.L., Cossa-Moiane I., Marques S., Guimarães E.L., Munlela B., Anapakala E. et al. Intestinal protozoan infections among children 0–168 months with diarrhea in Mozambique: June 2014 – January 2018. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(4):e0008195. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008195.
- Toychiev A., Abdujapparov S., Imamov A., Navruzov B., Davis N., Badalova N. et al. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitology Research.* 2018;117(12):3715–3723. DOI: 10.1007/s00436-018-6070-9.
- Никешина Т.В., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Коваленко А.В., Киселева А.А., Аракелянц О.А. Контаминация водных объектов Астраханской области гельминтно-протозойными инвазиями. *Пермский медицинский журнал.* 2022;39(1):94–103. [Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Arakelyants O.A. Contamination of water bodies of Astrakhan region with helminth-protozoan infestations. *Perm. Medical Journal.* 2022;39(1):94–103. (In Russ.).] DOI: 10.17816/pmj39194-103.
- Olajide J.S., Qu Z., Yang S., Oyelade O.J., Cai J. Eimeria proteins: order amidst disorder. *Parasites & Vectors.* 2022;15(1):38. DOI: 10.1186/s13071-022-05159-0.
- Tenan M.R., Nicolle A., Moralli D., Verbouwe E., Jankowska J.D., Durin M.A. et al. Aluminum enters mammalian cells and destabilizes chromosome structure and number. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9515. DOI: 10.3390/ijms22179515.
- Mold M., Cottle J., Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(12):2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.

9. Niu Q. Overview of the relationship between aluminum exposure and health of human being. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1091:1–31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7\_1.
10. Coulson J.M., Hughes B.W. Dose-response relationships in aluminium toxicity in humans. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2022;60(4):415–428. DOI: 10.1080/15563650.2022.2029879.
11. Tian E., Watanabe F., Martin B., Zangari M. Innate biomineralization. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(14):4820. DOI: 10.3390/ijms21144820.
12. Cardoso G., Tondon A., Maia L., Cunha M.R., Zavaglia C., Kaunas R.R. *In vivo* approach of calcium deficient hydroxyapatite filler as bone induction factor. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2019;(99):999–1006. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.060.
13. Способ переработки костей для получения гидроксиапатита. Патент RU 2642634 C1. Пивоваров А.В., Муктаров О.Д. Дата регистрации: 29.03.2017. [A method of processing bones to obtain hydroxyapatite. Patent RU 2642634 C1. Pivovarov A.V., Muktarov O.D. Date of registration: 29.03.2017. (In Russ.).] URL: [https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2642634&TypeFile=html](https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2642634&TypeFile=html) (09.03.2023).
14. Способы получения кремнийзамещенного гидроксиапатита и биоактивного покрытия на его основе. Патент RU 2635189 C1. Лясникова А.В., Лясников В.Н., Дударева О.А., Маркелова О.А., Гришина И.П., Пичхидзе С.Я. Дата регистрации: 17.07.2016. [Methods of obtaining silicon-substituted hydroxyapatite and bioactive coating based on it. Patent RU 2635189 C1. Lyasnikova A.V., Lyasnikov V.N., Dudareva O.A., Markelova O.A., Grishina I.P., Pichkhidze S.Ya. Date of registration: 17.07.2016. (In Russ.).] URL: [https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2635189&TypeFile=html](https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2635189&TypeFile=html) (09.03.2023).
15. Katsui K., Takami S., Ohashi K., Otsuka H., Uni S., Shibahara T. et al. Molecular identification of *Eimeria* species in liver and feces of naturally infected rabbits in Japan. *Parasitology Research*. 2022;121(9):2733–2738. DOI: 10.1007/s00436-022-07580-x.
16. Burrell A., Tomley F.M., Vaughan S., Marugan-Hernandez V. Life cycle stages, specific organelles and invasion mechanisms of *Eimeria* species. *Parasitology*. 2020;147(3):263–278. DOI: 10.1017/S0031182019001562.
17. Heo I., Dutta D., Schaefer D.A., Iakobachvili N., Artegiani B., Sachs N. et al. Modelling *Cryptosporidium* infection in human small intestinal and lung organoids. *Nature Microbiology*. 2018;3(7):814–823. DOI: 10.1038/s41564-018-0177-8.
18. Laurent F., Lacroix-Lamandé S. Innate immune responses play a key role in controlling infection of the intestinal epithelium by *Cryptosporidium*. *International Journal for Parasitology*. 2017;47(12):711–721. DOI: 10.1016/j.ijpara.2017.08.001.
19. Chai Y., Liu Z., Du Y., Wang L., Lu J., Zhang Q. et al. Hydroxyapatite reinforced inorganic-organic hybrid nanocomposite as high-performance adsorbents for bilirubin removal *in vitro* and in pig models. *Bioactive Materials*. 2021;6(12):4772–4785. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.017.

## Информация о вкладе авторов

Бугаева И.О., Злобина О.В., Ларионов С.В. – концепция и дизайн исследования.

Злобина О.В., Глухова И.В., Глухова А.В., Пичхидзе С.Я. – написание текста.

Злобина О.В., Глухова И.В., Коротова Д.М. – сбор и обработка материала.

Глухова И.В., Пичхидзе С.Я. – обзор литературы.

Глухова А.В. – статистическая обработка.

Злобина О.В., Коротова Д.М., Глухова И.В., Пичхидзе С.Я. – анализ материала.

Бугаева И.О., Злобина О.В., Ларионов С.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

## Information on author contributions

Bugaeva I.O., Zlobina O.V., Larionov S.V. – article concept and design.  
Zlobina O.V., Glukhova I.V., Glukhova A.V., Pichkhidze S.Ya. – text writing.

Zlobina O.V., Glukhova I.V., Korotova D.M. – collection and processing of material.

Glukhova I.V., Pichkhidze S.Ya. – literature review.

Glukhova A.V. – statistical processing.

Zlobina O.V., Korotova D.M., Glukhova I.V., Pichkhidze S.Ya. – material analysis.

Bugaeva I.O., Zlobina O.V., Larionov S.V. – approval of the final version of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

## Сведения об авторах

**Злобина Ольга Вячеславовна**, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9506-7210.

E-mail: [zlobinaow@mail.ru](mailto:zlobinaow@mail.ru).

**Бугаева Ирина Олеговна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, проректор по учебной работе, директор института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0334-2471

E-mail: [bugaeva@sgmu.ru](mailto:bugaeva@sgmu.ru).

**Глухова Иулиания Вячеславовна**, студент 3-го курса, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4840-4744.

E-mail: [iulianiya.g@mail.ru](mailto:iulianiya.g@mail.ru).

**Ларионов Сергей Васильевич**, д-р вет. наук, чл.-корр. РАН, профессор, кафедра болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова.

E-mail: [larionov.sgau@gmail.com](mailto:larionov.sgau@gmail.com).

**Olga V. Zlobina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0002-9506-7210.

E-mail: [zlobinaow@mail.ru](mailto:zlobinaow@mail.ru).

**Irina O. Bugaeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Vice-Rector for Academic Affairs, Director of the Institute of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0003-0334-2471.

E-mail: [bugaeva@sgmu.ru](mailto:bugaeva@sgmu.ru).

**Iulianiya V. Glukhova**, 3<sup>rd</sup> Year Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0003-4840-4744.

E-mail: [iulianiya.g@mail.ru](mailto:iulianiya.g@mail.ru).

**Sergey V. Larionov**, Dr. Sci. (Vet.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Animal Diseases and Veterinary and Sanitary Expertise, Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov.

E-mail: [larionov.sgau@gmail.com](mailto:larionov.sgau@gmail.com).

**Darya M. Korotova**, Cand. Sci. (Vet.), Associate Professor, Department of Animal Diseases and Veterinary and Sanitary Expertise, Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov.

E-mail: [koronovadm@sgau.ru](mailto:koronovadm@sgau.ru).

**Коротова Дарья Михайловна**, канд. вет. наук, доцент, кафедра болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова.

E-mail: [koronovadm@sgau.ru](mailto:koronovadm@sgau.ru).

**Глухова Анна Вячеславовна**, студент 3-го курса, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9945-2290.

E-mail: [gluhovaaaanna@gmail.com](mailto:gluhovaaaanna@gmail.com).

**Пичхидзе Сергей Яковлевич**, д-р техн. наук, профессор, кафедра материаловедения и биомедицинской инженерии, Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина. ORCID 0000-0001-6513-9386.

E-mail: [serg5761@yandex.ru](mailto:serg5761@yandex.ru).



**Глухова Иулиания Вячеславовна**, e-mail: [iulianiya.g@mail.ru](mailto:iulianiya.g@mail.ru).

**Anna V. Glukhova**, 3<sup>rd</sup> Year Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0001-9945-2290.

E-mail: [gluhovaaaanna@gmail.com](mailto:gluhovaaaanna@gmail.com).

**Sergey Ya. Pichkhidze**, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Materials Science and Biomedical Engineering, Saratov State Technical University named after Gagarin Yu.A. ORCID 0000-0001-6513-9386.

E-mail: [serg5761@yandex.ru](mailto:serg5761@yandex.ru).



**Iulianiya V. Glukhova**, e-mail: [iulianiya.g@mail.ru](mailto:iulianiya.g@mail.ru).

Received February 06, 2023

Поступила 06.02.2023