

# Клинико-биохимические и патоморфологические особенности прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica*

Н.И. Волошин<sup>1</sup>, В.А. Пугач<sup>2\*</sup>, М.А. Тюнин<sup>2</sup>, Е.И. Строкина<sup>2</sup>, В.В. Хижа<sup>2</sup>, А.В. Николаев<sup>1</sup>, В.В. Салухов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБ ВО УВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», Санкт-Петербург, Россия

\* E-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Резюме.** Цель исследования — оценка клинико-биохимических и патоморфологических особенностей прямого острого повреждения легких (ОПЛ) у крыс, вызванного интратрахеальным (и/т) введением липополисахарида (ЛПС) *Salmonella enterica* в дозе 20 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>).

Были использованы 67 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 8–12 нед массой тела 310–350 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область), которые по методу аналогов были разделены на 2 группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальную работу проводили в два этапа. На первом этапе в течение 4 сут после моделирования ОПЛ исследовали общее состояние животных, измеряли показатели массы и температуры тела, регистрировали динамику гибели животных. В отдельной серии экспериментов изучали характер патоморфологических изменений в ткани легких у крыс. На втором этапе через 3 сут после и/т-введения ЛПС у крыс забирали кровь для проведения лабораторных исследований. Определяли показатели клинического и биохимического анализа крови, изучали гемостазиограмму, а также показатели газового и электролитного состава крови. Кроме этого, исследовали гравиметрические показатели легких (массовый коэффициент легких и степень их влагонасыщения).

Использованная модель ОПЛ характеризовалась снижением массы тела экспериментальных животных в среднем на 15%, стойкой гипотермической реакцией и развитием воспалительных гистоморфологических изменений в ткани легких на 2–3-и сутки после и/т-введения ЛПС. Гибель животных на фоне ОПЛ регистрировали в течение 12 ч — 3 сут. Значение среднего эффективного времени гибели составило 29,10±3,05 ч.

По данным лабораторных исследований на 3-и сутки после моделирования ОПЛ у экспериментальных животных отмечали лейкоцитоз, увеличение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена, гиперкалиемию, гипогликемию, гипоксемию и ацидоз. Указанные изменения лабораторных показателей выявляли на фоне выраженного увеличения массового коэффициента легких и показателя их влагонасыщения, что свидетельствовало о развитии отека легких.

Простота исполнения, высокая воспроизводимость, наличие типовых признаков острого воспалительного повреждения легких, а также доступный набор лабораторных критериев для определения степени выраженности патологического процесса позволяют рекомендовать данную модель ОПЛ для проведения доклинических исследований, направленных на поиск и оценку эффективности кандидатных препаратов для профилактики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

**Ключевые слова:** липополисахарид, крысы, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, биомоделирование

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Волошин Н.И., Пугач В.А., Тюнин М.А., Строкина Е.И., Хижа В.В., Николаев А.В., Салухов В.В. Клинико-биохимические и патоморфологические особенности прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica*. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 3. 16–23. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-02>.

# Clinical, biochemical and pathomorphological features of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of *Salmonella enterica* lipopolysaccharide

N.I. Voloshin<sup>1</sup>, V.A. Pugach<sup>2\*</sup>, M.A. Tyunin<sup>2</sup>, E.I. Strokina<sup>2</sup>, V.V. Hizha<sup>2</sup>, A.V. Nikolaev<sup>1</sup>, V.V. Salukhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

\* E-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Abstract.** The aim of this study was to assess the clinical, biochemical and pathomorphological features of direct acute lung injury (ALI) in rats caused by intratracheal (i/t) administration of *Salmonella enterica* lipopolysaccharide at a dose of 20 mg/kg (LD<sub>50</sub>).

The study used 67 outbred male rats aged 8–12 weeks, weighing 310–350 g (Rappolovo's nursery, Leningrad Region) which were divided into 2 groups according to the method of analogues: experimental and control. The experimental work was carried out in two stages. At the first stage within 4 days after ALI modeling the general condition of animals, body weight and temperature and dynamics of animal death were recorded. In a separate series of experiments we studied the pathomorphological changes in rats lung tissue. At the second stage 3 days after i/t administration of LPS blood was taken from rats for laboratory studies. The indicators of clinical and biochemical blood tests, hemostasiogram, blood gases and electrolytes were studied. In addition the gravimetric parameters of lungs (lung coefficient and moisture saturation) were measured.

The studied model of ALI characterized decreasing body weight in experimental group by an average of 15%, a persistent hypothermia and the development of inflammatory histomorphological changes in the lungs 2–3 days after i/t administration of LPS. The death of animals after ALI was recorded in the period from 12 hours to 3 days. The effective time of death was 29,10±3,05 hours.

According to laboratory studies, leukocytosis, increasing concentration of soluble fibrin-monomer complexes and fibrinogen, hyperkalemia, hypoglycemia, hypoxemia and acidosis were recorded in experimental group on the 3rd day after ALI modeling. These changes in laboratory parameters were detected with an increased lung coefficient and its moisture saturation, which indicated the development of pulmonary edema.

Simplicity of execution, high reproducibility, the presence of typical signs of acute inflammatory lung injury, as well as an available set of laboratory criteria for determining the severity of pathological process allows us to recommend this ALI model for preclinical studies aimed at finding and evaluating the effectiveness of candidate drugs for the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome.

**Keywords:** lipopolysaccharide, rats, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, biomodelling

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**For citation:** Voloshin N.I., Pugach V.A., Tyunin M.A., Strokina E.I., Hizha V.V., Nikolaev A.V., Salukhov V.V. Clinical, biochemical and pathomorphological features of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of *Salmonella enterica* lipopolysaccharide. *Laboratory Animals for Science*. 2022; 3. 16–23. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-02>.

## Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонент полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры и уменьшения массы

аэрированной легочной ткани. ОРДС — полиэтиологический синдром, причинами возникновения которого являются как прямые повреждающие факторы (легочная инфекция, аспирационный синдром, утопление, вдыхание токсических веществ, тупая травма груди и др.), так и не прямые (шок, сепсис, политравма, кровопотеря, острый панкреатит, гемотрансфузии, отравления, искусственное кровообращение и т.д.) [1]. В США ежегодно диагностируется порядка 190 000 случаев

и 74 000 смертей от ОРДС. Летальность у таких пациентов составляет в среднем около 35–45% в зависимости от причины ОРДС, тяжести его течения и наличия полиорганной недостаточности [2, 3].

В последние годы актуальность ОРДС особенно возросла в связи с периодически возникающими вспышками инфекционных заболеваний, при которых развивается тяжелое острое прямое повреждение легочной ткани [в том числе вызванное вирусами гриппа (A/H1N1 2009 pdm), а также коронавирусами MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2]. Так, например, большинство случаев тяжело протекающей новой коронавирусной инфекции, связанной с вирусом SARS-CoV-2, сопровождается развитием ОРДС, летальность при котором достигает 60%, что требует интенсивной респираторной и лекарственной терапии [4].

Существует большое количество методик, с помощью которых можно индуцировать прямое острое повреждение легких (ОПЛ) в эксперименте на лабораторных животных. Наиболее часто для воспроизведения ОПЛ используют интратрахеальное (и/т) введение липополисахаридов (ЛПС), соляной кислоты, блеомицина, а также ингаляционное воздействие газовой смесью под избыточным давлением и др. [5]. Идеальные экспериментальные модели ОПЛ должны иметь схожие механизмы развития и исходы с ОРДС, который встречается в клинической практике.

В настоящее время перспективными направлениями являются поиск и разработка экспериментальных моделей ОПЛ, обладающих высокой воспроизводимостью и возможностью применения простых количественных показателей, отражающих степень выраженности патологического процесса. Использование таких биомodelей имеет первостепенную важность при проведении доклинических исследований, направленных на поиск и оценку эффективности кандидатных препаратов для профилактики и лечения ОРДС различной этиологии.

Цель исследования — оценить клинико-биохимические и патоморфологические особенности прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного и/т-введением липополисахарида *Salmonella enterica*.

## Материал и методы

Все исследования выполнены с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных

целях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург (протокол № 258 от 21.12.21).

В работе использованы 67 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 8–12 нед массой тела 310–350 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область), которые по методу аналогов были разделены на 2 группы: экспериментальную и контрольную. Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зоогиgienических требований: температурный режим 20–24 °С, 12-часовой световой день, свободный доступ к корму и воде.

У крыс экспериментальной группы ОПЛ моделировали посредством и/т-ведения ЛПС *S. enterica* («Sigma-Aldrich») в дозе 20 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>). Объем введения составил 1,5 мл/кг. В качестве растворителя использовали фосфатно-солевой буфер (рН 7,4). Перед выполнением и/т-ведения животных наркотизировали с помощью внутривенного введения препарата «Золетил 100» в дозе 5 мг/кг. Процедуру и/т-ведения осуществляли через 5 мин после наркотизации и проверки глубины наркоза с помощью зонда для крыс («MicroSprayer®» Aerosolizer, модель IA-1B, США). Контрольную группу составили животные после и/т-ведения фосфатно-солевого буфера в аналогичном объеме.

Для выведения из эксперимента животных подвергали комбинированной эвтаназии с помощью передозировки растворов общих анестетиков [растворы препарата «Ксила» (20 мг/мл) и «Золетил 100» (50 мг/мл) в соотношении 1:1 в объеме 1 мл на 1 кг массы тела внутримышечно] и последующего обескровливания.

Эксперимент проводили в два этапа. На первом этапе ( $n=10$ ) исследовали общее состояние животных, измеряли показатели массы и температуры тела, регистрировали динамику гибели животных. Измерение массы тела крыс осуществляли ежедневно в течение 4 сут в утреннее время с помощью коммерческих весов «AND NP-2000s» (Япония). Температуру тела животных регистрировали, используя ректальный термометр (зонд) «Microtherma ThermoWork» (Великобритания), через 3, 6, 12 ч после и/т-ведения ЛПС, далее — ежедневно в течение 4 сут. В отдельной серии экспериментов изучали динамику патоморфологических изменений в ткани легких у крыс в течение 4 сут после моделирования ОПЛ ( $n=27$ ). Через 3, 6, 12, 24, 48, 72 и 96 ч после и/т-ведения ЛПС проводили эвтаназию животных и отбирали образцы ткани легких для гистологического исследования. Аутопсийный материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

На втором этапе исследовали лабораторные показатели у крыс через 3 сут после введения ЛПС. Для этого у контрольных ( $n=10$ ) и выживших экспериментальных животных ( $n=9$ ) из каудальной полой вены отбирали пробы крови. Клинический анализ крови выполняли на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе («Mythic 18 Vet», Швейцария), а биохимический анализ — на автоматическом анализаторе («ChemWell 2910», США). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена и активность антитромбина III (в %) определяли на полуавтоматическом анализаторе-коагулометре («Tcoag KC 4 Delta», Ирландия) с использованием реагентов «Tcoag» и НПО «Ренам». Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) исследовали в паракоагуляционном фенантролиновом тесте (НПО «Ренам»). Исследование газового и электролитного состава крови проводили при помощи автоматического анализатора «Abbot I-STAT» (Abbot, США). Определяли следующие показатели газового и электролитного состава крови: Na, K, Ca, pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $TCO_2$ ,  $HCO_3^-$ , BE,  $sO_2$ .

После обескровливания животного извлекали легочный комплекс для изучения гравиметрических показателей, которые включали определение массового коэффициента легких и степени их влагонасыщения [6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism 8.0. Результаты исследования приведены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me [Q1; Q3]. При сравнении показателей применяли критерий Вилкоксона и  $U$ -критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ . Для оценки динамики показателей массы и температуры тела в качестве фоновых значений использовали данные измерений, полученные за день до моделирования ОПЛ. Вероятностную оценку среднеэффективного времени гибели выполняли по методике, предложенной Т.В. Пастушенко [7].

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценивали показатели температуры и массы тела, а также патоморфологические изменения в ткани легких в течение 4 сут после моделирования ОПЛ.

В контрольной группе у животных регистрировали стабильный прирост массы тела в течение всего периода наблюдения, который в итоге составил 7,4% ( $p<0,05$ ). Изменение температуры тела позволило выявить незначительные колебания показателя, которые не имели статистической значимости. У животных экспериментальной группы в течение 4 сут после и/т-введения ЛПС отмечали

снижение массы тела относительно фоновых величин в среднем на 13,4% ( $p<0,05$ ). Весь период наблюдения регистрировали стойкую гипотермическую реакцию. Уже через 3 ч после моделирования ОПЛ определяли резкое снижение температуры тела на 3,9 °C ( $p<0,05$ ) относительно фоновых значений. Далее динамика температуры тела характеризовалась постепенным повышением показателя, в результате чего температура тела приближалась к уровню фоновых значений к исходу 4-х суток наблюдения.

Гибель животных после и/т-введения ЛПС регистрировали в течение 12 ч — 3 сут. Значение среднего эффективного времени гибели составило  $29,10\pm 3,05$  ч.

При оценке патоморфологических изменений через 3 и 6 ч после и/т-введения ЛПС в паренхиме легких экспериментальных животных отмечали развитие выраженного интерстициального и внутриальвеолярного отека, мелкоочаговых кровоизлияний и массивной лейкоцитарной инфильтрации всех структурных компонентов паренхимы органа. Через 12–24 ч более 50% объема легочной паренхимы было представлено безвоздушной тканью с тотальным внутриальвеолярным отеком и крупноочаговыми кровоизлияниями. В отечном паравазальном интерстиции большинства сосудов значительно увеличивались количество и плотность инфильтрата, содержащего нейтрофильные лейкоциты и активные формы макрофагов. На 2–3-и сутки выявленные ранее патоморфологические изменения прогрессировали. Практически вся паренхима была представлена плотной гомогенной легочной тканью в состоянии альвеолярного отека с экссудатом, насыщенным белками, наличием кровоизлияний различного характера и со скоплением значительного количества сегментоядерных лейкоцитов на фоне дистелектаза. На 4-е сутки исчезали проявления паравазального отека, а в участках альвеолярных перегородок увеличивалось количество клеточного инфильтрата в виде активных форм макрофагов и лимфоцитов с примесью эозинофильных лейкоцитов. Определяли активацию процессов клеточной репарации эпителия респираторных и воздухоносных путей.

Выявленная патоморфологическая картина изменений ткани легких у крыс после и/т-введения ЛПС *S. enterica* определяется как ОПЛ и является характерной для экспериментальных моделей ОРДС [8].

С учетом выявленной стадийности воспалительных изменений при гистологическом исследовании и максимальной выраженности патоморфологических изменений ткани легких все лабораторные исследования проводили на 3-и сутки после индукции ОПЛ.

При исследовании показателей клинического анализа крови у животных эксперименталь-

**Таблица 1.**  
Показатели клинического анализа крови крыс на 3-и сутки после и/т-введения ЛПС в дозе ЛД<sub>50</sub>

Показатель	Группа животных	
	Контрольная (n=10)	Экспериментальная (n=9)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6 [6,2; 9,1]	10,5* [8,2; 14,1]
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2 [4,8; 5,6]	5,4 [4,6; 5,8]
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,2 [0,1; 0,2]	0,4* [0,3; 0,5]
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 [1,6; 2,6]	1,5 [1,3; 1,7]
Лимфоциты, %	72,5 [65; 73]	74,0 [73; 75]
Моноциты, %	2,5 [2,2; 3]	5,0* [5; 6]
Гранулоциты, %	25,0 [24,0; 31,0]	20,5 [20,0; 21,0]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,3 [7,2; 7,3]	7,5 [7,4; 7,7]
Гемоглобин, г/л	117,0 [116,0; 123,0]	122,0 [114,0; 125,0]
Гематокрит, %	33,0 [34,0; 36,0]	37,0 [36,0; 38,0]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	728,0 [711,0; 783,0]	700,0 [687,0; 717,0]

Примечание. \* Здесь и в табл. 2–4 – различия статистически значимы относительно группы контрольных животных ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни).

**Таблица 2.**  
Гемостазиологические показатели у крыс на 3-и сутки после и/т- введения ЛПС в дозе ЛД<sub>50</sub>

Показатель	Группа животных	
	Контрольная (n=10)	Экспериментальная (n=9)
РФМК, г/л $\times 10^{-2}$	6,5 [5,5; 8,5]	9,0* [8,8; 10]
Фибриноген, г/л	3,9 [3,5; 4,2]	5,3* [4,8; 5,5]
Антитромбин III, %	112,3 [91,9; 124]	108,5 [86,5; 119]
ПВ, с	32,0 [28,3; 33,7]	28,6 [25,3; 31,2]
АЧТВ, с	18,3 [17,50; 19,1]	19,7 [19,1; 20,3]

ной группы установили увеличение количества лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) и абсолютного количества моноцитов ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями контрольных животных (табл. 1).

Анализ гемостазиологических показателей позволил выявить увеличение концентрации РФМК ( $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об активации свертывающей системы и высоком риске развития внутрисосудистого свертывания и тромботических осложнений (табл. 2). Увеличение количества лейкоцитов и фибриногена указывало на формирование системного воспалительного ответа.

При исследовании биохимических показателей у животных экспериментальной группы было выявлено увеличение концентрации калия ( $p < 0,05$ ) и снижение концентрации глюкозы ( $p < 0,05$ ) в крови в сравнении с животными контрольной группы. Более высокие значения уровня калия в экспериментальной группе, вероятнее всего, были связаны с ги-

поперфузией почек на фоне системной воспалительной реакции, развивающейся после введения ЛПС.

Анализ газового состава венозной крови экспериментальных животных позволил выявить развитие гипоксемии, которая проявлялась в уменьшении парциального напряжения кислорода ( $pO_2$ ;  $p < 0,05$ ) и снижении сатурации ( $sO_2$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме этого, наблюдали понижение pH ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о формировании ацидоза на фоне уменьшения уровня буферных оснований (BE;  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

При анализе гравиметрических показателей легких выявлено увеличение массового коэффициента легких в 2,1 раза и повышение их влагонасыщения на 21,7% в сравнении со значениями контрольных животных. Указанные изменения свидетельствовали о развитии экссудативной фазы воспаления после и/т-введения ЛПС, сопровождающейся отеком легочной ткани (табл. 4).



**Таблица 3.**  
Биохимические показатели, значения газового и электролитного состава крови крыс на 3-и сутки после и/т-введения ЛПС в дозе ЛД<sub>50</sub>

Показатель	Группа животных	
	Контрольная (n=10)	Экспериментальная (n=9)
Натрий, ммоль/л	142,0 [140,0; 144,0]	142,0 [139,0; 144,0]
Калий, ммоль/л	3,6 [3,4; 4,8]	4,3* [3,9; 4,6]
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,3 [1,24; 1,33]	1,45 [1,24; 1,5]
Глюкоза, ммоль/л	12,8 [11,1; 13,9]	8,6* [7,8; 8,8]
Общий белок, г/л	48,0 [47,0; 49,0]	55,0 [47,0; 57,0]
Альбумин, г/л	38,0 [36,1; 38,7]	38,0 [35,0; 43,0]
Активность креатинкиназы, Ед/л	73,8 [45,3; 91,7]	65,0 [60,0; 76,0]
pH	7,41 [7,40; 7,41]	7,32* [7,30; 7,33]
BE еcf, ммоль/л	7,0 [4,0; 8,0]	2,0* [0,0; 3,0]
SO <sub>2</sub> , %	67,0 [65,0; 68,0]	37,0* [18,0; 44,0]
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	38,0 [35,0; 40,0]	20,0* [18,0; 25,0]
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	52,0 [51,0; 55,0]	59,0 [52,0; 56,0]

**Таблица 4.**  
Гравиметрические показатели легких крыс на 3-и сутки после и/т-введения ЛПС в дозе ЛД<sub>50</sub>

Показатель	Группа животных	
	Контрольная (n=10)	Экспериментальная (n=9)
Массовый коэффициент легких	5,9 [5,4; 7,0]	12,5* [12,0; 14,0]
Влагонасыщение легких, %	55,1 [53,4; 58,2]	76,8* [76,3; 77,8]

## Заключение

В настоящем исследовании использована модель ОПЛ у крыс, вызванная и/т-введением ЛПС *S. enterica*. На фоне введения ЛПС у экспериментальных животных определены снижение массы тела в среднем на 15% в сравнении с контрольными животными и стойкая гипотермическая реакция, наблюдаемые в течение 4 сут после воздействия. Экспериментальная модель характеризовалась типовой воспалительной реакцией в ткани легких, пик патоморфологических изменений регистрировали на 2–3-и сутки после моделирования ОПЛ.

По данным лабораторных исследований на 3-и сутки после моделирования ОПЛ у экспериментальных животных определяли лейкоцитоз, увеличение концентрации РФМК и фибриногена, гиперкалиемию, гипогликемию, гипоксемию и ацидоз. Указанные изменения лабораторных показателей про-

исходили на фоне выраженного увеличения массового коэффициента и влагонасыщения легких, что свидетельствовало о развитии отека.

Простота исполнения указанной модели, высокая воспроизводимость и наличие простых клиничко-биохимических и патоморфологических показателей позволяют рекомендовать данную модель ОПЛ для проведения доклинических исследований, направленных на поиск и оценку эффективности кандидатных препаратов для профилактики и лечения ОРДС.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // Анестезиология и реаниматология. 2020. Т. 2. С. 5–39 [Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome // Russian Journal of Anaesthesiology and Re-

- animatology. 2020. Vol. 2. P. 5–39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
2. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195 (9). P. 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
  3. Griffiths M.J.D., McAuley D.F., Perkins G.D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome // *BMJ Open Respiratory Research.* 2019. 6: e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
  4. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS // *Med. J. Aust.* 2020. Vol. 213 (2). P. 54–56. e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>.
  5. Pierrakos C., Karanikolas M., Scolletta S. et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options // *J. Clin. Med. Res.* 2012. Vol. 4 (1). P. 7–16. <https://doi.org/10.4021/jocmr761w>.
  6. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2008. Т. 6. № 2. С. 3–54 [Torkunov P.A., Shabanov P.D. Toksicheskij otek legkih: patogenez, modelirovanie, metodologiya izucheniya // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* 2008. Vol. 6. N. 2. P. 3–54 (In Russ.)].
  7. Шефтель В.О., Дышиневи́ч Н.Е., Сова Р.В. Токсикология полимерных материалов / Киев: Здоровье, 1988. С. 77–78 [Sheftel' V.O., Dyshinevich N.E., Sovva R.V. Toksikologiya polimernyh materialov / Kiev: Zdorov'e, 1988. P. 77–78 (In Russ.)].
  8. Matute-Bello G., Downey G., Moore B.B. et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 44 (5). P. 725–738. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0210ST>.

### Информация об авторах

*Н.И. Волошин*<sup>1</sup>, адъюнкт, первая кафедра и Клиника терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>

*В.А. Пугач*<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, [gniiivm\\_7@mil.ru](mailto:gniiivm_7@mil.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4290-350X>

*М.А. Тюнин*<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, начальник отдела, <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>

*Е.И. Строкина*<sup>2</sup>, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0003-4162-3135>

*В.В. Хижа*<sup>2</sup>, лаборант-исследователь, <https://orcid.org/0000-0003-4967-472X>

*А.В. Николаев*<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент, первая кафедра терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>

*В.В. Салухов*<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, начальник, первая кафедра терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

<sup>1</sup> ФГБ ВО УВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

### Information about the authors

*N.I. Voloshin*<sup>1</sup>, Adjunct of the first department and clinic of advanced therapy for doctors, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>

*V.A. Pugach*<sup>2</sup>, PhD, Senior Researcher, [gniiivm\\_7@mil.ru](mailto:gniiivm_7@mil.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4290-350X>

*M.A. Tyunin*<sup>2</sup>, PhD, deputy Head of the center, <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>

*E.I. Strokina*<sup>2</sup>, Researcher, <https://orcid.org/0000-0003-4162-3135>

*V.V. Hizha*<sup>2</sup>, Laboratory researcher, <https://orcid.org/0000-0003-4967-472X>

*A.V. Nikolaev*<sup>1</sup>, PhD, Docent of the first department and clinic of advanced therapy for doctors, <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>

*V.V. Salukhov*<sup>1</sup>, Doctor of Medical Sciences, Head of the first department and clinic of advanced therapy for doctors, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Russia, St. Petersburg, 6, Academician Lebedev St.

<sup>2</sup> State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, 195043, Russia, St. Petersburg, 4, Lesoparkovaya St.

---

#### Вклад авторов в написание статьи

**Н.И. Волошин** — проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, написание рукописи.

**В.А. Пугач** — проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, написание рукописи.

**М.А. Тюнин** — критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Е.И. Строкина** — экспериментальное моделирование, отбор биоматериала.

**В.В. Хижа** — проведение лабораторных методов исследования.

**А.В. Николаев** — разработка концепции исследования и критический пересмотр его содержания.

**В.В. Салухов** — разработка концепции исследования и критический пересмотр его содержания.

#### Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления рукописи  
в редакцию: 29.06.2022

Дата рецензии статьи: 13.07.2022

Дата принятия статьи к публикации: 01.08.2022

#### Authors contribution

**N.I. Voloshin** — conducting experiments, collecting data, analyzing data, writing a manuscript.

**V.A. Pugach** — conducting experiments, collecting data, analyzing data, writing a manuscript.

**E.I. Strokina** — experimental modeling, selection of biomaterial.

**V.V. Hizha** — conducting laboratory research methods.

**M.A. Tyunin** — critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article for publication.

**A.V. Nikolaev** — development of the concept of the study and a critical review of its content.

**V.V. Salukhov** — development of the concept of the study and a critical review of its content.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received: 29 June 2022

Reviewed: 13 June 2022

Accepted for publication: 01 August 2022