

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-092.9+612.226+615.23

Куликов О.А., Пятаев Н.А., Инчина В.И., Минаева О.В.

Влияние внутривенного введения липосомальной формы ацетилцистеина на функциональное состояние дыхательной системы крыс при остром повреждении лёгких

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Цель исследования — изучение влияния однократного внутривенного введения липосомальной формы ацетилцистеина (АЦЦ) на функцию внешнего дыхания у крыс с острым повреждением лёгких. **Методика.** Липосомальная форма ацетилцистеина была получена из лецитина и холестерина; ацетилцистеин вносили в липосомы путём пассивной загрузки. Суммарная доза АЦЦ для подопытных животных составила 25 мг/кг. Исследование проводилось в сравнительном аспекте. В группе сравнения применялось в качестве лечебного средства однократное внутривенное введение дексаметазона в дозе 6 мг/кг. Моделирование острого повреждения лёгких осуществляли путем однократного интратрахеального введения крысам ацетона в дозе 0,1 мл/кг. **Результаты.** Показано, что липосомальный ацетилцистеин и препарат сравнения — дексаметазон, эффективно снижают летальность при остром повреждении лёгких. Наиболее высокой выживаемость подопытных животных в 1-е сут. после острого повреждения лёгких была при использовании липосомальной формы АЦЦ. Внутривенное введение липосом с АЦЦ приводило к повышению насыщения крови кислородом на протяжении 6 сут. после инъекции. Дексаметазон эффективнее, чем липосомальный АЦЦ повышал насыщение гемоглобина кислородом через 24 ч после внутривенного введения. Внутривенное введение дексаметазона эффективно снижало степень лёгочного отёка через 24 ч после моделирования патологии. Введение липосом с АЦЦ уменьшало выраженность лёгочного отёка у крыс на 1-е и 6-е сут. после моделирования острого повреждения лёгких. Липосомальный АЦЦ эффективнее, чем дексаметазон препятствовал развитию лёгочного отёка на 6-е сут. при остром повреждении лёгких. Показатели спирограммы после введения липосом с АЦЦ в большей степени, чем после введения дексаметазона приближались к исходным значениям интактных животных. **Заключение.** По сравнению с однократным введением дексаметазона, липосомальный ацетилцистеин не менее эффективен при остром экзогенном повреждении лёгких, как средство улучшающее функцию дыхательной системы и средство снижающее летальность.

Ключевые слова: ацетилцистеин; липосомы; дексаметазон; лёгкие.

Для цитирования: Куликов О.А., Пятаев Н.А., Инчина В.И., Минаева О.В. Влияние внутривенного введения липосомальной формы ацетилцистеина на функциональное состояние дыхательной системы крыс при остром повреждении лёгких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 82–87.

Для корреспонденции: Куликов Олег Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», e-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.01.2016

Kulikov O.A., Pyataev N.A., Inchina V.I., Minaeva O.V.

Effects of intravenous administration liposomal form of acetylcysteine on the functional state respiratory system in rats with acute lung injury

Ogarev Mordovia State University; 68, ul. Bol'shepivskaya, Saransk, 430005, Russia

The purpose. We studied the influence of a single intravenous injection of liposomal form of acetylcysteine (NAC) on respiratory function in rats with acute lung injury. **Methods.** Liposomal form acetylcysteine was obtained from lecithin and cholesterol; acetylcysteine was implemented into liposomes by passive loading. The total dose of NAC in experimental animals was 25 mg/kg. The study was conducted in a comparative aspect. Therapy comparison is a single intravenous injection of dexamethasone at a dose of 6 mg/kg. Model of acute lung injury was a single intratracheal administration of acetone at a dose of 0,1 ml/kg. **Results.** The study showed that liposomal acetylcysteine and drug comparison — dexamethasone are effective in reducing mortality in acute lung injury. The survival of experimental animals in the 1st day after acute lung injury was highest when using liposomal NAC. Intravenous injection of liposomal NAC leads to an increase of oxygenation of blood the rats over a 6-day post-injection. Dexamethasone effective than liposome form of NAC increases the hemoglobin

oxygen saturation at 24 hours after intravenous administration. Intravenous dexamethasone is effective in reducing the degree of pulmonary edema 24 hours after modeling pathology. Introduction liposomes NAC reduces the severity of pulmonary edema in rats on the 1st and 6th day after modeling acute lung injury. Liposomal NAC effective than dexamethasone prevents the development of pulmonary edema after 6 days in acute lung injury. After administration of liposomes NAC spiogram indices in rats to a greater extent close to the original values than after administration of dexamethasone. **Conclusion.** Compared with the single administration of dexamethasone, liposomal acetylcysteine no less effective for exogenous acute lung injury, as a means of improving the function of the respiratory system and means of reducing mortality.

Keywords: acetylcysteine; liposomes; dexamethasone; lungs.

For citation: Kulikov O.A., Pyataev N.A., Inchina V.I., Minaeva O.V. Effects of intravenous administration liposomal form of acetylcysteine on the functional state respiratory system in rats with acute lung injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2017; 61(1): 82–87. (in Russ.).

For correspondence: Oleg A. Kulikov, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology Ogarev Mordovia State University; 68, ul. Bol'shevistskaya, Saransk, 430005, Russian Federation, e-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors: Kulikov O.A., <http://orcid.org/0000-0001-5661-2178>

Received 13.01.2016

Введение

Стремительное развитие клинической картины патоморфологических изменений и высокая летальность при остром повреждении легких (ОПЛ) постоянно в центре внимания ученых [1]. ОПЛ является первой стадией острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), основной причины острой дыхательной недостаточности критических состояний [2].

Делая акцент на существенную роль цитокинов и прооксидантных ферментов в патогенезе ОПЛ, ряд исследователей отмечает высокую эффективность антиоксидантов, таких, как N-ацетилцистеин и α -токоферол, при лечении рассматриваемой патологии [3]. В настоящий момент липосомальные лекарственные формы предлагаются как для интратрахеального, так и внутривенного введения с целью коррекции различных патологических состояний, в том числе и при ОРДС [4].

Липосомальные антиоксиданты (N-ацетилцистеин, процистеин, α -токоферол) по мнению некоторых авторов способны эффективно снижать летальность при ОРДС развившемся на фоне тяжелой вирусной инфекции (вирус гриппа, атипичный коронавирус) [5]. В экспериментах на животных показано, что степень тяжести ОРДС индуцированного интратрахеальным введением 2-хлорэтил-этил сульфида снижается в результате интратрахеального введения липосом содержащих N-ацетилцистеин, глутатион или ресвератрол [6]. Внутривенное введение липосом с ацетилцистеином (АЦЦ) перед моделированием ОПЛ, индуцируемого внутривенным введением липополисахарида (ЛПС) *E. coli*, оказывает более выраженное пульмопротекторное действие, чем раствор АЦЦ при использовании в равных дозах

25 мг/кг [7]. Однако в данном случае мы имеем возможность проследить лишь защитный, но не корригирующий эффект липосом с АЦЦ.

В настоящее время стандартом лечения ОРДС/ОПЛ остаются глюкокортикостероиды (ГКС). Теоретическая роль ГКС при ОРДС обусловлена действием на воспалительные цитокины. Однако при назначении ГКС нередко повышается риск развития инфекционных осложнений и летальности больных с ОРДС [8]. Именно с эффективностью ГКС при ОПЛ интересно было бы сравнить эффективность липосомальных лекарственных форм. Так, на модели экзогенно индуцированного у мышей ОПЛ с использованием интратрахеального введения 50 мкл мелфалана (4-[бис(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланина) показана незначительная эффективность липосомального антиоксиданта α -токоферола (50 мг/кг) по сравнению с дексаметазоном (10 мг/кг). Липосомы с α -токоферолом в меньшей степени, чем дексаметазон снижали степень лёгочного отёка, и активность нейтрофилов, а снижение уровня провоспалительных цитокинов в лёгких не было статистически значимым [9].

На настоящий момент в литературе недостаточно данных об изменении функции внешнего дыхания при ОПЛ на фоне терапии липосомальными лекарственными формами, содержащими АЦЦ и другие антиоксиданты. По немногочисленным данным известно, что внутривенное введение пациентам с ОРДС раствора АЦЦ в дозе 40 мг/кг в течении 3 сут. приводит к улучшению показателей оксигенации и уменьшению необходимости респираторной поддержки, однако данная терапия не приводит к статистически значимому снижению летальности [10].

Цель работы — исследование влияния липосом с АЦЦ на дыхательную функцию при экзогенном остром повреждении лёгких.

Методика

Липосомальную форму АЦЦ готовили по следующей методике. Компоненты липидной оболочки (фосфатидилхолин — 90%, холестерол — 10%) растворяли в хлороформе. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Липидную плёнку гидратировали раствором АЦЦ (препарат «флуимуцил» раствор для инъекций и ингаляций 100 мг/мл, Замбон, С.п.А. Италия). Полученную дисперсию мультимеллярных везикул измельчали с помощью экстрадера LIREX™ с использованием поликарбонатного фильтра с диаметром пор 400 нм. Очистка липосомальной дисперсии от свободного ацетилцистеина проводилась с помощью гель-фильтрации. Размерные характеристики полученных липосом оценивали методом динамического светорассеяния (спектроскопии биения света) на анализаторе NANO-flex, Microtrac Inc. Средний размер полученных липосом составил 430 ± 43 нм. Количество АЦЦ в липосомах определяли спектрофотометрически по реакции с $FeCl_3$ и 1,10-фенантролином. Для этого к водной суспензии липосом для их разрушения добавляли хлороформ, шейкировали и отстаивали для разделения смеси на водную и хлороформную фракции. Концентрацию АЦЦ определяли в водной фракции методом спектрофотометрии при 510 нм по калибровочному графику. Степень включения АЦЦ в липосомы составила $12,5 \pm 2,5\%$, массовое отношение липиды/АЦЦ — 3,039.

Для эксперимента использовались белые беспородные крысы обоего пола массой 220—300 г (питомник «Столбовая», ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН). Все исследования выполнялись с соблюдением норм и правил проведения экспериментов с участием животных (решение ЛЭК ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П.Огарева» от 12.07.2015 г., протокол № 72). В эксперимент было включено 64 крысы (40 самцов и 24 самки). Животных разделили на 4 группы по 16 особей (10 самцов и 6 самок) в каждой. Всем крысам под уретановым внутрибрюшинным наркозом (400 мг/кг) производили моделирование острого повреждения легких путем интратрахеального введения 0,1 мл/кг ацетона [11]. Всем животным после моделирования ОПЛ/ОРДС с целью профилактики инфекционных осложнений вводили цефтриаксон (порошок во флаконах, 1 г для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения, ОАО «Биосинтез», Россия) в дозе 100 мг/кг внут-

римышечно 1 раз в сут. в течение 6 дней. Животные 1-й группы (контроль 1) другого лечения не получали. Крысам 2-й группы (контроль 2) вводили дексаметазон (раствор для инъекций 0,4%, КРКА, д.д., Ново место, Словения) в дозе 6 мг/кг, в 3-й группе животным через 20 мин после моделирования ОПЛ однократно внутривенно вводили 0,5 мл взвеси липосом с ацетилцистеином (средняя доза АЦЦ 25 мг/кг). Отдельную группу составили интактные крысы.

Животным контрольной группы не вводили физиологический раствор в объёме сопоставимом с другими, исследованными средствами (дексаметазон, липосомальный АЦЦ), так как в условиях ОПЛ (повышенная капиллярная проницаемость), физраствор не будет индифферентным агентом и может усилить выход жидкости в лёгочный интерстиций, усугубляя интерстициальный отёк.

Животных забивали на 7-е сут. после начала эксперимента под уретановым наркозом. Для оценки эффективности терапии на протяжении 6 сут. от момента моделирования ОПЛ/ОРДС, оценивали выживаемость животных (в %). Также при помощи аппарата BiopacSystems MP 150 (США) у животных оценивали ряд функциональных показателей дыхательной системы: сатурацию гемоглобина (SpO_2), частоту дыхания (ЧД), объём выдоха, пиковую скорость воздушных потоков при вдохе и выдохе. Показатели регистрировали до интратрахеального введения ацетона, через 1 ч, 24 ч и 6 сут. после моделирования ОПЛ/ОРДС. Оценку влияния исследуемых схем терапии на развитие лёгочного отёка при ОПЛ производили на 20 отдельно взятых крысах и разбитых на вышеуказанные группы. Данные животные забивались через 24 ч и на 6-е сут. после моделирования ОПЛ под уретановым наркозом. У животных извлекали и взвешивали легкие с последующим определением степени легочного отёка — легочного коэффициента (СЛО, ЛК). СЛО/ЛК рассчитывали по формуле: $m. \text{лёгких} / m. \text{животного} \times 1000 = \text{ед.}$ [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Спустя 24 ч 61,53% животных после аспирации ацетона и не получившие лечение погибли. Летальность в группе животных, которым вводили дексаметазон в сочетании с цефтриаксоном, в 1-е сут. составила 30% (рис. 1), что статистически значимо не отличалось от летальности в контрольной группе. На 1-е сут. в экспериментальной группе, где крысам вводили однократно липосомальный АЦЦ, летальность составила 14,3%, что статистически значимо меньше, чем в контроле 1. На 2-е сут. наблюдения число лета-

льных исходов во всех изучаемых группах возросло. Так, в группе контроля 1 летальность составила 76,9%, в группе с терапией дексаметазоном в сочетании с цефтриаксоном — 40%. Уровень летальности в группе с применением липосомального АЦЦ составила 21,4%.

На 3-и сут. все животные группы контроль 1 погибли (рис. 1). На 3-и сут. возросла летальность и в группе с применением липосомального АЦЦ до 28,6%. Летальность после введения дексаметазона не изменилась. При этом во 2-й и 3-й исследуемых группах уровень летальности был ниже, чем в группе контроль 1. На протяжении всего остального периода наблюдения (4-е — 6-е сут.) летальность в исследуемых группах не изменилась.

В результате острого повреждения лёгких ЛК в 1-е сут. в группе без лечения (контроль 1) существенно повышается. В данной группе животных СЛО возрастала по отношению к интактным животным на 91,1%. После введения дексаметазона и липосом с АЦЦ, ЛК был статистически значимо ниже, чем в группе контроль 1, на 36,2%, и 36,6% соответственно (таблица).

На 6-е сут. эксперимента СЛО/ЛК во всех группах животных, где использовались различные терапевтические схемы был статистически значимо выше, чем у интактных животных. Так, в группе с применением дексаметазона ЛК вырос на 58,6%. В группе после введения липосомального АЦЦ на 6-е сут. эксперимента ЛК был выше, чем у интактных крыс на 26,7% (таблица). Однако при сравнении ЛК в группе с дексаметазоном и ЛК в группе с липосомальным АЦЦ, последний был статистически значимо ниже, чем первый, на 20,1%.

Сатурация гемоглобина крови (SpO₂) животных в группе контроль 1 через 1 ч после аспирации ацетона статистически значимо снижалась с 95,76 ± 0,63% (у интактных крыс) до 78,4 ± 1,67% (рис. 2). После введения дексаметазона сатурация была значимо ниже,

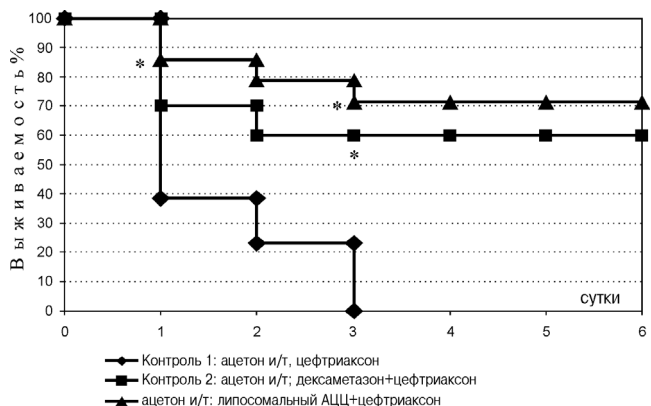


Рис. 1. Влияние липосомального АЦЦ на выживаемость экспериментальных животных при остром повреждении легких. * — значимость различий по отношению к группе животных контроль 1 при p < 0,05.

чем у крыс в исходном состоянии (96,4 ± 1,0%), но выше, чем в группе контроль 1 и составила 86,8 ± 2,16% (рис. 2). Введение липосомального АЦЦ приводило к повышению уровня SpO₂ (до 85,7 ± 1,32%) по отношению к контрольной группе без лечения, через 1 ч после аспирационного повреждения лёгких, однако это значение было значимо ниже, чем у крыс до введения в трахею ацетона (95,8 ± 0,5%), (рис. 2).

Через 24 ч у выживших крыс после аспирации ацетона уровень сатурации оставался существенно ниже исходного показателя и составил 86 ± 5,3% (рис. 2). Через 1 сут. в группе после введения дексаметазона и цефтриаксона сатурация составила 94 ± 1,34%, что статистически значимо не отличалось от исходно зарегистрированного значения у животных данной группы и от значения группы контроль 1. Через 24 ч в результате введения липосом с АЦЦ сатурация была статистически значимо ниже, чем у интактных животных этой группы (88,3 ± 1,91%) (рис. 2) и животных группы с применением дексаметазона.

Таблица

Влияние липосомального АЦЦ на степень легочного отека (легочный коэффициент)

Экспериментальные группы	Легочный коэффициент (ЛК) (M ± m) ед.	
	Через 24 ч	Через 6 сут.
Интактные	7,01 ± 0,19	7,01 ± 0,19
Контроль 1, ацетон и/т, цефтриаксон	13,25 ± 1,2 p ₁ < 0,05	—
Ацетон и/т, дексаметазон + цефтриаксон	8,55 ± 1,06 p ₂ < 0,05	11,12 ± 0,5 p ₁ < 0,05
Ацетон и/т, липосомальный АЦЦ + цефтриаксон	8,5 ± 0,61 p ₂ < 0,05	8,88 ± 0,37 p _{1,3} < 0,05

Примечание. p₁ — статистическая значимость различий рассчитана по отношению к интактной группе; p₂ — по отношению к группе контроль 1 (ацетон и/т.); p₃ — по отношению к группе контроль 2 (ацетон и/т, дексаметазон + цефтриаксон).

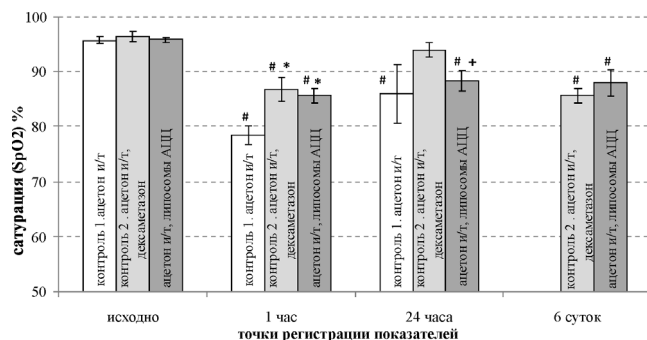


Рис. 2. Изменения сатурации гемоглобина при применении различных схем терапии на фоне ОПЛ. # – значимость различий ($p < 0,05$) рассчитана по отношению к исходному значению; * – по отношению к группе контроль 1; + – по отношению к группе контроль 2.

На 6-е сут. наблюдения величина SpO_2 крови у крыс, которым вводили дексаметазон в сочетании с цефтриаксоном, составила $85,8 \pm 1,32\%$, что статистически значимо ниже, чем у интактных животных. На 6-е сут. уровень SpO_2 в группе с применением липосомального АЦЦ составил $88,0 \pm 2,5\%$, что статистически значимо ниже, чем у животных исходно, но существенно не отличается от соответствующего показателя в группе с применением дексаметазона (рис. 2).

Частота дыхания (ЧД) через 1 ч после аспирации ацетона в группе контроль 1, значимо снижалась относительно исходного значения с $83,08 \pm 6,07$ дыхательных движений в минуту (дд/мин) до $56,45 \pm 7,55$ дд/мин. После введения дексаметазона ЧД составила $106,1 \pm 6,8$ в мин, что статистически значимо выше исходного значения ($80,08 \pm 5,5$ дд/мин) и значения в контрольной группе без лечения. Использование липосомального АЦЦ приводило к статистически значимому повышению ЧД с $83,1 \pm 6,2$ до $98,0 \pm 7,9$ дд/мин относительно группы контроль 1. Спустя 1 ч после введения в трахею ацетона скорость вдоха у животных без лечения составила $6,65 \pm 0,8$ мл/с в мин, что существенно меньше исходного значения ($10,11 \pm 0,49$ мл/с) до аспирационного повреждения. После введения дексаметазона скорость вдоха оставалась значимо ниже исходного показателя ($10,5 \pm 0,5$ мл/с). При этом она составила $8,25 \pm 0,66$ мл/с. После введения липосомального АЦЦ скорость вдоха была ниже, чем до аспирационного повреждения ($10,11 \pm 0,9$ мл/с) и составила $5,33 \pm 0,62$ мл/с, через 1 ч после моделирования ОПЛ. При этом в группе с липосомальным АЦЦ скорость вдоха была существенно ниже, чем в группе с применением дексаметазона. Скорость выдоха во всех сравниваемых группах по отношению к показателям до аспирации и введения препаратов статистически значимо не изменялась. Через 1 ч после ОПЛ при введении декса-

метазона скорость выдоха составила $9,32 \pm 0,73$ мл/с, в контрольной группе без лечения — $7,23 \pm 0,85$ мл/с. При этом исходные значения скорости выдоха в данных группах составляли $8,9 \pm 1,0$ мл/с и $8,86 \pm 0,4$ мл/с соответственно. Скорость выдоха после введения липосомального АЦЦ была $7,69 \pm 0,6$ мл/с против $8,9 \pm 0,3$ мл/с до аспирации. Через 1 ч после аспирации объём выдоха составил $2,1 \pm 0,1$ мл, при этом до аспирации данное значение было $2,3 \pm 0,12$ мл. В группе животных с применением дексаметазона до аспирации объём выдоха был $2,2 \pm 0,1$ мл, а через 1 ч после аспирации и введения дексаметазона — $1,82 \pm 0,2$ мл. После введения липосомального АЦЦ, объём выдоха был $1,89 \pm 0,3$ мл, что значимо ниже исходного значения ($2,3 \pm 0,15$ мл).

Спустя 24 ч, частота дыхания в группе контроль 1 составила $86,25 \pm 6,04$ дд/мин, в группе с применением дексаметазона ЧД повышалась до $106,1 \pm 9,5$ дд/мин относительно исходного показателя. У крыс после введения липосомального АЦЦ через 24 ч ЧД составила $82,0 \pm 12,75$ дд/мин. Скорость вдоха через 24 ч у крыс без лечения была $8,34 \pm 1,01$ мл/с. Скорость вдоха спустя сутки после введения дексаметазона была значимо ниже, чем до аспирационного повреждения и составила $7,77 \pm 0,52$ мл/с. Животные в группе с применением липосомального АЦЦ через 24 ч имели скорость вдоха равную $7,96 \pm 1,51$ мл/с. Скорость выдоха в группе без лечения и в группе контроль 2 в 1-е сут. составила $8,63 \pm 1,04$ и $10,89 \pm 0,71$ мл/с соответственно. После применения липосом с АЦЦ скорость выдоха статистически значимо снижалась относительно таковой у животных, которым вводили дексаметазон ($7,32 \pm 1,38$ мл/с). При ОПЛ без лечения через 24 ч объём выдоха составил $1,99 \pm 0,1$ мл. Объём выдоха через сутки после введения дексаметазона снижался относительно исходного значения ($1,93 \pm 0,12$ мл). На фоне внутривенного введения липосом с АЦЦ объём выдоха через 24 ч был равен $2,44 \pm 0,24$ мл.

На 6-е сут. эксперимента в группе после введения липосомального АЦЦ ЧД ($77,3 \pm 7,1$ дд/мин) была статистически значимо ниже, чем в группе животных, которым вводили дексаметазон ($101,0 \pm 6,5$ дд/мин). Скорость вдоха в экспериментальных группах животных, которым вводили дексаметазон и липосомальный АЦЦ значимо снизилась относительно исходного значения и составила $7,25 \pm 0,73$ и $6,22 \pm 1,3$ мл/с соответственно. Скорость выдоха у выживших животных составила $9,93 \pm 1,03$ мл/с для группы, где применялся дексаметазон и $7,49 \pm 1,07$ мл/с для группы с применением липосомального АЦЦ. Объём выдоха у крыс, получивших терапию липосомальным АЦЦ ($2,28 \pm 0,15$ мл) на 6-е сут. существенно не менялся, а в группе после введения дексаметазона был значимо ниже исходного объёма ($1,89 \pm 0,13$ мл).

Заключение

Внутривенное введение липосомальной формы АЦЦ способствовало снижению летальности при воспроизведении острого повреждения лёгких. При этом в 1-е сут. развития патологии липосомальный АЦЦ более эффективно в сравнении с дексаметазоном препятствовал увеличению числа летальных исходов. Однократное введение липосом с АЦЦ снижало вероятность развития лёгочного отёка как через 24 ч после развития патологии, так и через 6 сут., в то время как дексаметазон, введённый однократно не препятствовал нарастанию лёгочного отёка к 6-м сут. эксперимента. На ранних этапах развития ОПЛ (1, 24 ч) применение липосомального АЦЦ улучшало оксигенацию крови, а через 24 ч наиболее эффективным в этом отношении явилось использование глюкокортикостероида. При ОПЛ липосомальный АЦЦ положительно влиял на функцию внешнего дыхания. Это проявлялось восстановлением объёма выдоха уже в 1-е сут. после моделирования ОПЛ. Использование в схеме лечения дексаметазона напротив не приводило к восстановлению объёма выдоха на протяжении всего периода наблюдения за животными. Оба лекарственных вещества препятствовали развитию брадипноэ через 1 ч после моделирования патологии, которое вероятно связано с угнетением дыхательного центра в результате нарастания гипоксии при отсутствии лечения. Применение дексаметазона статистически значимо увеличивало ЧД, что можно трактовать как тахипноэ. Данный эффект может быть связан, как с гипоксией, так и со стимулирующим действием ГКС на ЦНС через 1 ч и 24 ч после развития ОПЛ. Происходившее при ОПЛ замедление скорости вдоха не корригировалось при помощи предложенных схем терапии, а скорость выдоха существенно не изменялась на фоне ОПЛ. Однако пиковая скорость потока выдоха через 24 ч после развития ОПЛ была более высокой у животных, которым вводили дексаметазон.

Сведения об авторах:

Пятаев Николай Анатольевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии
 Инчина Вера Ивановна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии
 Минаева Ольга Владимировна, канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии и реаниматологии

References

1. Moroz V.V., Golubev A.M., Marchenkov Yu.V., Gorodovikova Yu.A. The morphological features of acute lung injury of various etiology (experimental study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; 3(6): 29-34. (in Russian)
2. Novikov N.Yu., Tyshkevich L.V., Dzhanysz K.N. Pathological changes in blood barrier in acute respiratory distress syndrome in the experiment. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2012; 15(1): 169 — 75. (in Russian)
3. Chow Chung-Wai, Herrera Abreu M.T., Suzuki T., Downey G.P. Oxidative Stress and Acute Lung Injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: 427-31.
4. Bautina T.V., Kogutnitskaya M.I., Kunakhova A.S., Ivchenko S.I. Application of non-invasive method of drug delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ukrainskiy meditsinskiy al'manakh*. 2011; 14(4): 23-6. (in Russian)
5. Stone W.L., Smith M. Therapeutic Uses of Antioxidant Liposomes. *Molecular Biotechnology*. 2004; 27: 217-30.
6. McClintock S.D., Hoese L.M., Das S.K., Till G.O., Neff T., Kunkel R.G. et al. Attenuation of half sulfur mustard gas-induced acute lung injury in rats. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26: 126-31.
7. Mitsopoulou P., Omric A., Alipour M., Vermeulena N., Smith M.G., Surrenta Z.E. Effectiveness of liposomal-N-acetylcysteine against LPS-induced lung injuries in rodents. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008; 363: 106-11.
8. Avdeev S.N. Aspiration pneumonia. *Klinicheskaya Mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya*. 2008; 10(3): 216-34. (in Russian)
9. Wigenstam E., Rocks D., Hammarström B.E., Bucht A. Treatment with dexamethasone or liposome encapsulated vitamin E provides beneficial effects after chemical-induced lung injury. *Inhalation Toxicology*. 2009; 21(11): 958-64.
10. Jain R., Dalnogare A., Pharmacological Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(2): 205-12.
11. Kulikov O.A., Pyataev N.A., Inchina V.I., Gurevich K.G., Zaborovskiy A.V., Minaeva O.V. et al. Comparative analysis of the effectiveness of dexamethasone, hydroxyethyl starch, and hypertonic sodium chloride solution in experimental acute respiratory distress syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(10): 7-11. (in Russian)
12. Torkunov P.A. Shabanov P.D. Toxic pulmonary edema: pathogenesis, modeling, methodology of the study. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2008; 6(2): 3-54. (in Russian)