

Экспериментальное исследование эффективности дексаметазона на модели липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс

Волошин Н.И.¹, Пугач В.А.², Салухов В.В.¹, Тюнин М.А.², Минаков А.А.¹, Ильинский Н.С.², Левчук Е.В.²

¹ Военно-медицинская академия (ВМедА) им. С.М. Кирова
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, бж

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (ГНИИИ ВМ)
Россия, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения дексаметазона в различных дозах на экспериментальной модели прямого острого повреждения легких (ОПЛ).

Материалы и методы. Исследование выполнено на 80 белых беспородных самцах крыс, у которых моделировали ОПЛ посредством интратрахеального введения липополисахарида. Животные были разделены на четыре группы: контрольная группа и экспериментальные группы № 1–3, где животным по лечебной схеме (внутрибрюшинно, 1 раз/сут, в течение 3 сут) вводили дексаметазон в дозах 0,52; 1,71 и 8,00 мг/кг/сут соответственно. В целях оценки эффективности и безопасности дексаметазона на 3-е сут эксперимента проводили клинический, биохимический и гемостазиологический анализ крови, а также оценивали выраженность отека легких по изменению массового коэффициента и степени влагонасыщения органа.

Результаты. Использование дексаметазона в модели ОПЛ повышало выживаемость крыс в сравнении с контрольными животными в группах № 1 и 2 на 35% ($p < 0,05$), а в группе № 3 – только на 20%. Массовый коэффициент легких и степень влагонасыщения легких у крыс при использовании дексаметазона во всех исследованных дозах были одинаково снижены в среднем на 28% ($p < 0,05$) и 17% ($p < 0,05$) соответственно ($p < 0,05$). Степень выраженности побочных эффектов дексаметазона (гипергликемия, гиперпротеинемия, гиперкалиемия, гиперкоагуляция, повышение активности креатинфосфокиназы в крови) носила дозозависимый характер и была максимальной в группе № 3 (доза дексаметазона 8,00 мг/кг/сут).

Заключение. Эффективность как низких (0,52 мг/кг/сут), так и высоких (8,00 мг/кг/сут) доз дексаметазона на экспериментальной модели ОПЛ у крыс характеризуется одинаковым противоэдематозным эффектом. По совокупности результатов лабораторных исследований крови и анализа выживаемости крыс наиболее безопасным следует считать применение дексаметазона в минимальной дозе (0,52 мг/кг/сут).

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

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 258 от 21.12.2021).

Для цитирования: Волошин Н.И., Пугач В.А., Салухов В.В., Тюнин М.А., Минаков А.А., Ильинский Н.С., Левчук Е.В. Экспериментальное исследование эффективности дексаметазона на модели липополисахари-

The experimental study of dexamethasone effectiveness in a model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats

Voloshin N.I.¹, Pugach V.A.², Salukhov V.V.¹, Tyunin M.A.², Minakov A.A.¹, Ilyinskiy N.S.², Levchuk E.V.²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy

6g, Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² State Research Institute for Experimental Military Medicine

4, Lesoparkovaya Str., Saint Petersburg, 195043, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the efficacy and safety of dexamethasone at various doses in an experimental model of direct acute lung injury (ALI).

Materials and methods. The study was performed on 80 white outbred male rats, in which ALI was modeled by intratracheal administration of lipopolysaccharide. The animals were divided into 4 groups: the control group and three experimental groups (groups 1–3), where the animals were intraperitoneally administered dexamethasone at doses of 0.52, 1.71, and 8.00 mg / kg / day, respectively, for 3 days. A complete blood count, blood biochemistry test, and hemostatic tests were performed to assess the efficacy and safety of dexamethasone on day 3 of the experiment. The severity of pulmonary edema was assessed by changes in the lung weight coefficient and the wet / dry weight ratio.

Results. The use of dexamethasone in the ALI model increased the survival of rats in groups 1 and 2 by 35% ($p < 0.05$), and in group 3 only by 20% compared with control animals. The rat lung weight coefficient and the wet / dry weight ratio when using dexamethasone at all doses studied were equally reduced by an average of 28% ($p < 0.05$) and 17% ($p < 0.05$), respectively ($p < 0.05$). The severity of side effects of dexamethasone (hyperglycemia, hyperproteinemia, hyperkalemia, hypercoagulability, increased activity of creatine phosphokinase in the blood) was dose-dependent and was maximum in group 3 (dexamethasone dose 8.00 mg / kg / day).

Conclusion. The effectiveness of both low (0.52 mg / kg / day) and high (8.00 mg / kg / day) doses of dexamethasone in an experimental model of ALI in rats is characterized by the same anti-edematous effect. Based on the results of the blood tests and the analysis of rat survival, the use of dexamethasone at the lowest dose (0.52 mg / kg / day) should be considered the safest.

Keywords: lipopolysaccharide, dexamethasone, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, biomodeling

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at S.M. Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 258 of 21.12.2021).

For citation: Voloshin N.I., Pugach V.A., Salukhov V.V., Tyunin M.A., Minakov A.A., Ilyinskiy N.S., Levchuk E.V. The experimental study of dexamethasone effectiveness in a model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):22–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-22-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Человечество в последние две декады постоянно сталкивается с вызовами, которые ставят перед ним вспышки инфекционных заболеваний (эпиде-

мия коронавирусов MERS-CoV, SARS-CoV, гриппа A/H1N1, пандемия новой коронавирусной инфекции). Тяжелые формы данных инфекционных заболеваний нередко приводят к значительному повреждению легочной ткани, вплоть до развития острого респи-

раторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС), летальность при котором достигает 35–45% [1].

Один из методов поиска оптимальных средств диагностики, профилактики и лечения ОРДС у человека – это экспериментальное биомоделирование острого повреждения легких (ОПЛ) у лабораторных животных, которое максимально приближено к клиническим проявлениям ОРДС [2]. Идеальная экспериментальная модель ОПЛ должна воспроизводить механизмы и последствия ОРДС у человека и иметь следующие проявления: клинические (острое начало, диффузное двустороннее повреждение легких, острая экссудативная фаза, в исходе пролиферация и фиброз); патофизиологические (нарушение вентилиционно-перфузионного отношения, гипоксемия, снижение комплаенса легочной ткани, нарушение альвеолярного клиренса жидкости); биохимические (увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, гемостазиологические нарушения) и патоморфологические изменения (нейтрофильная инфильтрация ткани легких, повреждение альвеолярного эпителия и нарушение проницаемости аэрогематического барьера, формирование гиалиновых мембран) [2]. Модель липополисахарид-индуцированного ОПЛ у лабораторных животных в полной мере отвечает вышеперечисленным требованиям и широко используется исследователями в целях поиска и обоснования схем противовоспалительной терапии ОРДС с использованием препаратов из группы глюкокортикостероидов [3, 4].

Так, например, в работах М. Qin и соавт. [5], J.W. Jang и соавт. [6] прослежено угнетение сигнальных воспалительных путей NF- κ B, p38, инфлам-масы NLRP3 на фоне введения дексаметазона в дозах 5 и 6 мг/кг на модели ОПЛ у мышей, что приводило к снижению летальности, отека легких, нейтрофильной инфильтрации ткани и микротромбозов в сосудах легких, а также к снижению уровней провоспалительных цитокинов в крови и бронхоальвеолярном лаваже. В другом исследовании с использованием аналогичной экспериментальной модели показано, что дексаметазон в дозе 1 мг/кг проявляет антиоксидантные свойства, подавляя функционирование индуцируемой NO-синтазы в макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах, увеличивая экспрессию гемоксигеназы 1-го типа в легочной ткани [7]. Еще одним положительным эффектом терапии дексаметазоном, выявленном в эксперименте, стало снижение концентрации продуктов распада аутоагрессивных факторов в периферическом кровотоке и бронхоальвеолярном лаваже у мышей [8].

В клинической практике глюкокортикостероиды применяются в составе комплексной терапии ОРДС,

но до сих пор врачевным сообществом интенсивно обсуждается их место в данной терапии. Результаты метаанализов, посвященные оценке эффективности глюкокортикостероидов, часто противоречат друг другу из-за различий в отборе пациентов, неоднородности причин ОРДС, схем введения (сроки начала, используемые фармакологические средства, дозировка, продолжительность лечения) и обработке полученных данных [3].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения дексаметазона в различных дозах на экспериментальной модели прямого ОПЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 80 белых беспородных самцах крыс (возраст 8–10 нед, масса 310–320 г). Животные содержались в условиях вивария с соблюдением основных зооигиенических требований: температурный режим 20–24 °С, 12-часовой световой день, свободный доступ к корму и воде. Исследование проводили в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

ОПЛ моделировали посредством интратрахеального (и/т) введения ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* (Sigma-Aldrich, США) в дозе 20 мг/кг. Перед выполнением и/т введения животных наркотизировали с помощью внутривентрикулярной (в/в) инъекции препарата «Золетил 100» в дозе 4,0 мг/кг. Процедуру и/т введения ЛПС выполняли с помощью зонда для крыс (MicroSprayer Aerosolizer, модель IA-1B, США) через 5 мин после наркотизации животных.

Животные были разделены на четыре группы: контрольная группа с ОПЛ и экспериментальные группы № 1–3, где животным через 3 ч после моделирования ОПЛ по лечебной схеме (внутрибрюшинно, 1 р/сут, в течение 3 сут) вводили дексаметазон в дозах 0,52; 1,71 и 8,00 мг/кг соответственно. Дозы дексаметазона для введения крысам были рассчитаны с помощью методики межвидового переноса доз с учетом площади поверхности тела и были эквивалентны суточным дозам глюкокортикостероида равным 6, 20 и 94 мг для человека соответственно [9].

На 3-и сут эксперимента у животных из каудальной полой вены отбирали пробы крови для проведения лабораторных исследований. 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, уровень фибриногена и активность антитромбина (%) определяли на полуавтоматическом анализаторе-коагулометре (Тсоаг КС 4 Delta, Ирландия). Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) исследовали в паракоагуляционном фенантролиновом тесте (НПО «Ренам», Россия). 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, pCO₂, pO₂, TCO₂, HCO₃⁻, BE, sO₂. После отбора проб крови у животных оценивали выраженность отека легких путем проведения морфометрических исследований с определением массового коэффициента легких (МКЛ) и степени их влагонасыщения. Массовый коэффициент легких рассчитывали по формуле (масса легких, г / масса животного, г) × 1 000. Степень влагонасыщения рассчитывали по формуле: масса мокрого легкого, г / масса мокрого легкого, г. Перед расчетом степени влагонасыщения легкие сушили в течение 5 сут в термостате при температуре 37 °С.

Для проверки гипотез, представленных в данном исследовании, проводили статистический анализ результатов в программе Graph Pad Prism 8.0. Результаты представляли в виде медианы верхнего и нижнего квартилей *Me* [*Q*₁; *Q*₃]. Для множественного сравнения количественных переменных использовали критерий Краскела – Уоллиса с проведением последующего апостериорного попарного сравнения с помощью теста Данна. Связь между качественными показателями (летальность) оценивали посредством построения четырехпольных таблиц сопряженности и расчета на их основе точного критерия Фишера с последующим построением кривой выживаемости Каплана – Мейера. Различия были определены при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс контрольной группы чаще регистрировали диспноэ и тахипноэ по отношению к группам сравнения, где животным вводили дексаметазон в различных дозах, что свидетельствовало о развитии дыхательной недостаточности. В контрольной группе показатель выживаемости составил 60%. Показатель выживаемости в группах № 1 (дексаметазон, 0,52 мг/кг/сут) и № 2 (дексаметазон, 1,71 мг/кг/сут) достигал 95%, а в группе в группе № 3 (дексаметазон, 8,00 мг/кг/сут) – 80% (рис. 1).

В группах № 1–3 наблюдали статистически значимые различия в значениях показателя МКЛ

по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$; $p = 0,03$; $p = 0,0001$ соответственно). Степень влагонасыщения легких также оказалась статистически значимо меньше во всех трех экспериментальных группах по отношению к контролю ($p = 0,006$ и $p = 0,04$; $p = 0,02$) (рис. 2).

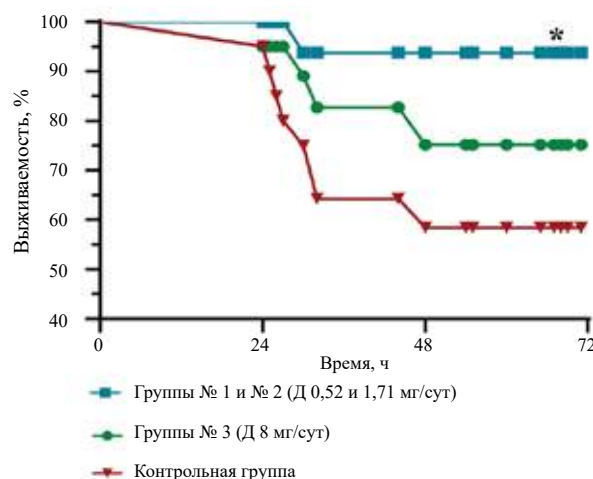
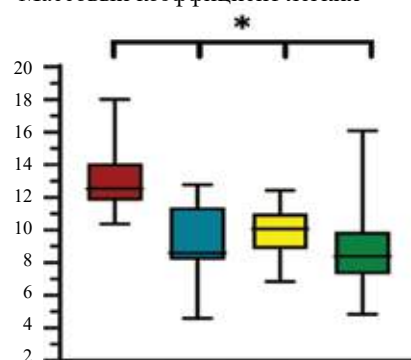


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана – Мейера после введения ЛПС и лечения различными дозами дексаметазона. Здесь и на рис. 2–5 Д – дексаметазон. * различия статистически значимы относительно контрольной группы ($p < 0,05$, точный критерий Фишера)

Массовый коэффициент легких



Степень влагонасыщения

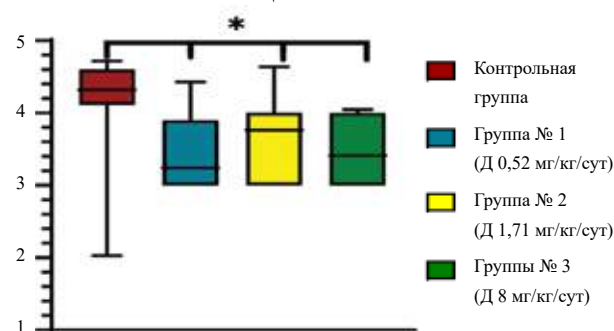


Рис. 2. Влияние дексаметазона на массовый коэффициент и степень влагонасыщения на 3-и сут после моделирования острого повреждения легких, *Me* [*Q*₁; *Q*₃]. * различия статистически значимы относительно контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса)

На фоне применения дексаметазона наблюдали характерные изменения в лейкоцитарной формуле, которые проявлялись в виде статистически значимо меньших значений показателей абсолютного и относительного количества лимфоцитов ($p = 0,002$; $p = 0,02$; $p = 0,04$). Одновременно с этим наблюдали увеличение абсолютного и относительного ко-

личества моноцитов ($p = 0,03$; $p = 0,007$ и $p = 0,01$ соответственно) и гранулоцитов ($p = 0,08$; $p = 0,007$; $p = 0,09$).

Количество тромбоцитов было статистически значимо меньше в группе № 3 при сопоставлении с группами № 1, 2 и контрольной группой ($p = 0,006$; $p = 0,004$; $p = 0,02$) (таблица).

Таблица

Показатели клинического анализа крови у крыс на 3-и сут после моделирования ОПЛ и лечения различными дозами дексаметазона, Ме [Q ₁ ; Q ₃]				
Показатель	Экспериментальные группы			
	контрольная группа	группа № 1 (дексаметазон 0,52 мг/кг/сут)	группа № 2 (дексаметазон 1,71 мг/кг/сут)	группа № 3 (дексаметазон 8 мг/кг/сут)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,6 [7,0; 11,0]	7,9 [6,9; 8,0]	8,3 [6,7; 11,0]	8,5 [7,2; 10,0]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,4 [4,6; 5,8]	1,7* [0,8; 2,2]	2,1* [1,4; 2,8]	2,4* [1,6; 3,0]
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,4 [0,3; 0,5]	0,9* [0,7; 1,2]	1,0* [0,7; 1,3]	1,0* [1,0; 1,3]
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	1,5 [1,3; 1,7]	4,4* [3,3; 5,0]	4,6* [3,6; 6,0]	4,1* [3,7; 4,5]
Лимфоциты, %	74,0 [73; 75]	19,0* [17,0; 23,0]	25,0* [20,0; 30,0]	31,0* [30,0; 34,0]
Моноциты, %	5,0 [5,0; 6,0]	14,0* [10,0; 15,0]	13,0* [11,0; 15,0]	15,0* [13,0; 16,0]
Гранулоциты, %	21,0 [20,0; 21,0]	67,0* [55,0; 74,0]	62,0* [57,0; 68,0]	54,0* [50,0; 57,0]
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,5 [7,4; 7,7]	6,9 [6,5; 7,8]	7,5 [7,2; 8,1]	7,7 [7,3; 7,9]
Гемоглобин, г/л	154,0 [150,0; 160,0]	156,0 [147,0; 166,0]	153,0 [147,0; 166,0]	163,0 [155,0; 164,0]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	519,0# [515,0; 592,0]	548,0# [506,0; 598,0]	511,0# [443,0; 586,0]	410,0 [335,0; 449,0]

Различия статистически значимы: * относительно контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса); # относительно группы № 3 ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса).

При сравнении концентраций натрия и ионизированного кальция в крови крыс экспериментальных групп статистически значимых различий выявлено не было, хотя в этих группах отмечены тренды, зависящие от применяемых доз дексаметазона. В группах № 2 и 3 (рис. 3) регистрировали более высокие показатели концентрации калия в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002$; $p = 0,004$). Значения рН было статистически значимо выше в группе № 3 в сравнении с контрольной группой и группой № 2 ($p = 0,02$; $p = 0,04$). Статистически значимых различий между группами при сравнении показателей рСО₂, рО₂, ТСО₂, НСО₃, ВЕ, sO₂ венозной крови выявлено не было.

В сравнении со значениями в контрольной группе концентрация глюкозы в крови экспериментальных животных была статистически значимо выше ($p = 0,01$; $p = 0,0009$ и $p = 0,0002$ для № 1–3 соответственно), а степень увеличения показателя зависела от дозы дексаметазона. При анализе содержания общего белка показано, что у животных группы № 3 его концентрация была статистически значимо выше, чем у животных контрольной группы ($p = 0,01$), при этом уровень альбумина был увеличен во всех экспериментальных группах ($p = 0,02$; $p < 0,0001$; $p = 0,005$ для № 1–3). Активность КФК была ста-

тистически значимо более высокой у животных, которым вводили дексаметазон в дозах 1,71 и 8,00 мг/кг/сут (группы № 2 и 3) в сравнении с контрольной группой ($p = 0,006$, $p = 0,02$ соответственно) (рис. 4).

Концентрация РФМК в плазме крови у животных группы № 3 (доза дексаметазона 8 мг/кг/сут) была статистически значимо выше не только при сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$), но и при сравнении с группами № 1 и 2 ($p = 0,0084$; $p = 0,01$). Наблюдали статистически значимые различия в величине протромбинового времени при сравнении групп № 2 и 3 с контрольной группой: в этих группах показатель был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,03$; $p = 0,0009$). При анализе активности антитромбина выявлены статистически значимо более низкие значения данного параметра в группах № 2 и 3 ($p = 0,003$; $p = 0,0002$) в сравнении с группой контроля. Кроме этого, активность антитромбина была ниже в группе № 3 в сравнении с группой № 1 ($p = 0,02$). Концентрация фибриногена статистически значимо не различалась при сравнении данных в группах № 1–3 с группой контроля (рис. 5). Статистически значимых различий между группами при сравнении показателей АЧТВ венозной крови выявлено не было.

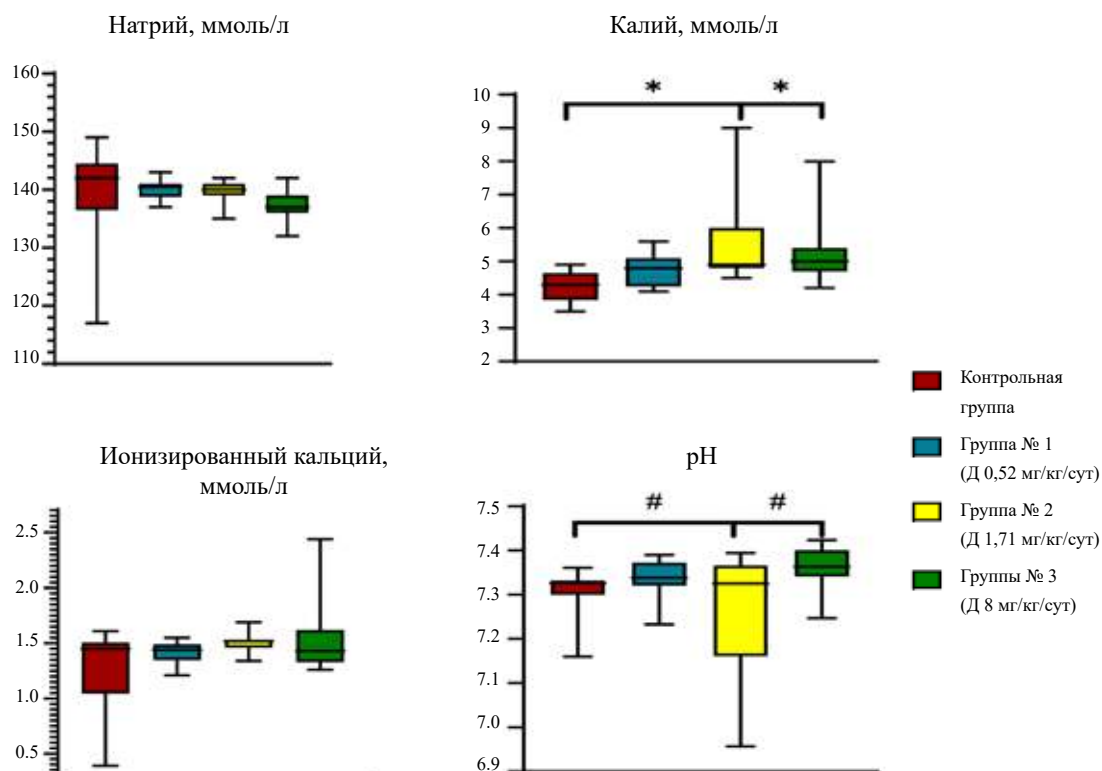


Рис. 3. Концентрация натрия, калия, ионизированного кальция и уровень рН венозной крови на 3-и сут после моделирования острого повреждения легких и лечения различными дозами дексаметазона, $Me [Q_1; Q_3]$. * различия статистически значимы относительно контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса)

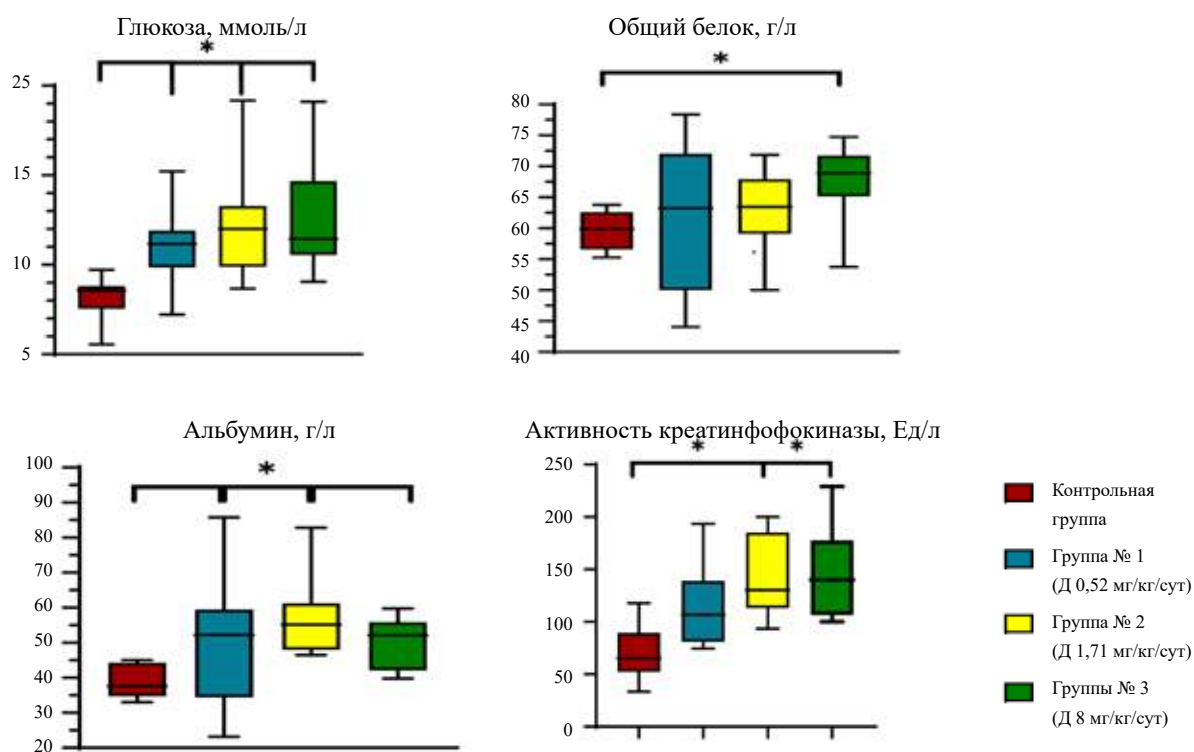


Рис. 4. Концентрация глюкозы, общего белка, альбумина и активность креатинфосфокиназы венозной крови на 3-и сут после моделирования острого повреждения легких и лечения различными дозами дексаметазона, $Me [Q_1; Q_3]$. Различия статистически значимы: * относительно контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса); # относительно группы 8 мг/кг/сут дексаметазона ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса)

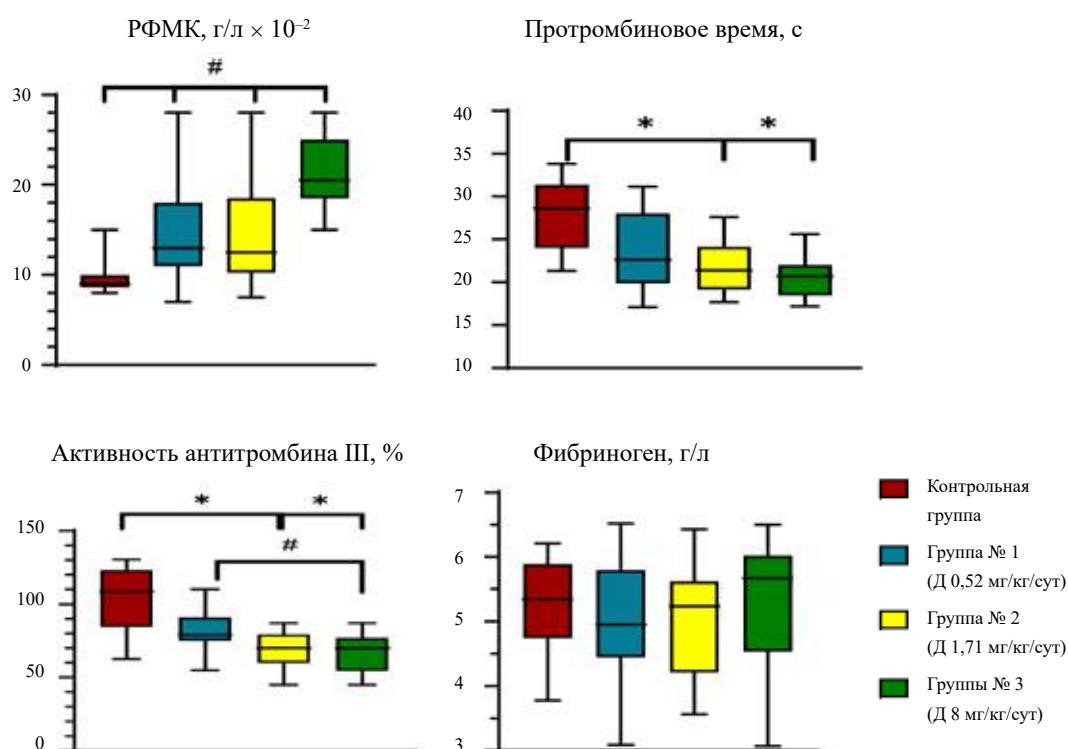


Рис. 5. Показатели свертывающей системы у крыс на 3-и сут после моделирования острого повреждения легких и лечения различными дозами дексаметазона, $Me [Q_1; Q_3]$. Различия статистически значимы: * относительно контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса); # относительно группы № 3 ($p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса)

В ходе настоящего исследования показано, что после и/т введения ЛПС у крыс развивается двустороннее диффузное повреждение легких, приводящее к отеку с высокими показателями МКЛ и степенью влагонасыщения, а также гибели 40% животных в группе. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований с использованием выбранной экспериментальной модели ОПЛ [2, 6, 10, 11].

Применение дексаметазона во всех исследованных дозах приводило к положительным лечебным эффектам: объем повреждения легочной ткани уменьшался, что сопровождалось коррекцией дыхательной недостаточности (нормопноэ, нормализация рН крови) и снижением летальности. В то же время развивались существенные нежелательные эффекты глюкокортикоидной терапии, которые носили дозозависимый характер: гипергликемия, гиперпротеинемия, гиперальбуминемия, гиперкалиемия и повышение активности КФК в крови. Кроме того, были прослежены нарушения свертывающей системы крови: высокие значения РФМК в сочетании с низкими значениями протромбинового времени и низкой активностью антитромбина, что в комбинации с гиперпротеинемией усугубляло прогрессирующую на фоне воспаления гиперкоагуляцию. У крыс на

фоне терапии дексаметазоном определяли снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов, а также повышение количества гранулоцитов и моноцитов в периферической крови.

В группе № 1, где применяли дексаметазон в дозе 0,52 мг/кг/сут, наблюдали самую низкую летальность среди всех групп и самые низкие значения МКЛ и степени влагонасыщения легких. Концентрация глюкозы была выше, чем в контрольной группе, но была минимальной среди всех групп сравнения. Несмотря на высокое количество РФМК, статистически значимого снижения протромбинового времени не наблюдали и активность антитромбина была максимальной среди всех групп, что может свидетельствовать о сбалансированном состоянии свертывающей и противосвертывающей систем, а также низком риске развития тромботических осложнений.

Группа № 2, где применяли дексаметазон в дозе 1,71 мг/кг/сут, показатель выживаемости был аналогичен группе № 1. При этом на фоне введения данной дозы дексаметазона выявляли самые высокие значения МКЛ, степени влагонасыщения и количества моноцитов в периферической крови среди всех экспериментальных групп, где применяли дексаметазон. В крови выявляли высокие значения концентрации глюкозы и калия, схожие с группой № 3. По

казатели РФМК были статистически значимо выше, а протромбиновое время и активность антитромбина ниже, чем в контрольной группе.

Самую высокую летальность животных наблюдали в группе № 3 (дексаметазон, 8,00 мг/кг/сут), несмотря на низкие значения МКЛ и степени влагонасыщения легких. Концентрация глюкозы, калия, общего белка, альбумина, активность КФК были максимальными в этой группе, а протромбиновое время самым коротким. Показатели, характеризующие свертывающую систему крови, свидетельствовали о наличии высокого риска тромбообразования: регистрировали максимальные значения РФМК, минимальные значения протромбинового времени и минимальную активность антитромбина. Низкое количество тромбоцитов на фоне выраженной гиперкоагуляции, вероятно, свидетельствовало о повышенном их потреблении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что эффективность как низких (0,52 мг/кг/сут), так и высоких (8,00 мг/кг/сут) доз дексаметазона на экспериментальной модели ЛПС-индуцированного ОПЛ характеризуется одинаковым противоэдематозным действием. По совокупности результатов лабораторных исследований крови и анализа выживаемости животных наиболее безопасным следует считать применение дексаметазона в минимальной дозе (0,52 мг/кг/сут). Режим введения дексаметазона в максимальной дозе (8,00 мг/кг/сут), эквивалентной пульс-терапии, несмотря на значительные противовоспалительные эффекты на уровне легочной ткани, отличался возникновением наиболее выраженных нежелательных явлений: гипергликемии, гиперпротеинемии, гиперкалиемии, гиперкоагуляции и повышения активности КФК. Выявленные побочные эффекты терапии дексаметазоном, вероятнее всего, внесли вклад в более высокую летальность у животных этой группы.

При назначении глюкокортикостероидной терапии, особенно высокими дозами, необходимо мониторировать уровень глюкозы, электролитов, состояние свертывающей системы крови, своевременно осуществлять коррекцию выявленных патологических изменений, так как данные изменения могут вносить существенный вклад в прогноз развития ОРДС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Минаков А.А., Салухов В.В., Харитонов М.А., Загородников Г.Г., Волошин Н.И. Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении. *Медицинский совет*. 2022;16(18):131–140. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140.
2. Matute-Bello G., Frevert C.W., Martin T.R. Animal models of acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008Sept.;295(3):L379–L399. DOI: 10.1152/ajplung.00010.2008.
3. Mokra D., Mikolka P., Kosutova P., Mokry J. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues. *Int. J. Mol. Sci.* 2019Sept.25;20(19):4765. DOI: 10.3390/ijms20194765.
4. Yang J.W., Mao B., Tao R.J., Fan L.C., Lu H.W., Ge B.X. et al. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell Mol. Med.* 2020Nov.;24(21):12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
5. Qin M., Qiu Z. Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019Jan.;17(1):383–387. DOI: 10.3892/etm.2018.6926.
6. Yang J.W., Mao B., Tao R.J., Fan L.C., Lu H.W., Ge B.X. et al. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell Mol. Med.* 2020Nov.;24(21):12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
7. Kim S.M., Min J.H., Kim J.H., Choi J., Park J.M., Lee J. et al. Methyl p-hydroxycinnamate exerts anti-inflammatory effects in mouse models of lipopolysaccharide-induced ARDS. *Mol. Med. Rep.* 2022Jan.;25(1):37. DOI: 10.3892/mmr.2021.12553.
8. Al-Harbi N.O., Imam F., Al-Harbi M.M., Ansari M.A., Zohair K.M., Korashy H.M. et al. Dexamethasone attenuates LPS-induced acute lung injury through inhibition of NF- κ B, COX-2, and pro-inflammatory mediators. *Immunol. Invest.* 2016May;45(4):349–369. DOI: 10.3109/08820139.2016.1157814.
9. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28.
10. 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. DOI: 10.57034/2618723X-2022-03-02.
11. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Левчук Е.В., Строкина Е.И., Ельцов А.А. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica*. *Биомедицина*. 2021;17(3):84–89. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.

Вклад авторов

Салухов В.В., Тюнин М.А. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Волошин Н.И., Левчук Е.В., Минаков А.А. – проведение эксперимента, анализ и интерпретация данных. Волошин Н.И., Пугач В.А., Ильинский Н.С. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Волошин Никита Игоревич – адъюнкт, первая кафедра и клиника терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, nikitavoloshin1990@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3880-9548>

Пугач Виктория Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ГНИИИ ВМ, г. Санкт-Петербург, gniiivm_7@mil.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4290-350X>

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, начальник, первая кафедра терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, vlasaluk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

Тюнин Михаил Александрович – канд. мед. наук, зам. начальника центра, ГНИИИ ВМ, г. Санкт-Петербург, gniiivm_7@mil.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6974-5583>

Ильинский Никита Сергеевич – зам. начальника отдела, ГНИИИ ВМ, г. Санкт-Петербург, gniiivm_7@mil.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7406-753X>

Левчук Елена Владимировна – лаборант-исследователь, ГНИИИ ВМ, г. Санкт-Петербург, gniiivm_7@mil.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9086-3755>

Минаков Алексей Александрович – адъюнкт, первая кафедра и клиника терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, minacom@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1525-3601>

(✉) **Волошин Никита Игоревич**, nikitavoloshin1990@gmail.com, juvtur1990@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.02.2023;
одобрена после рецензирования 13.03.2023;
принята к публикации 25.05.2023