

УДК 615.099.08:616.24-005.98

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321622>

Научная статья



Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота

П.А. Торкунов¹, А.В. Земляной², М.Б. Варлашова², С.В. Чепур³, О.В. Торкунова⁴, П.Д. Шабанов⁵¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, г. п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия;³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Псковский государственный университет, Псков, Россия;⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Морфологические исследования, проведенные в разные фазы инициированного оксидами азота токсического отека легких, выявляют изменения в кровеносных сосудах и клетках крови, развивающиеся на самых ранних стадиях поражения и предшествующие отеку.

Цель — изучить клеточный состав крови мышей в динамике ингаляционного отравления оксидами азота.

Материалы и методы. Токсический отек легких моделировали путем ингаляционного отравления мышей в затравочной камере оксидами азота в дозе, соответствующей LC_{50} . Определение клеток крови осуществляли с использованием гематологического анализатора через 0,5; 3 и 24 ч после отравления. Части животных через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола) 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и аprotинина (контрикала) 250 ЕД/кг.

Результаты. Установлено, что в динамике отравления мышей оксидами азота основные различия наблюдаются в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы и содержании тромбоцитов. Тромбоцитоз наблюдается через 3 и 24 ч после интоксикации. Самым ранним проявлением отравления со стороны крови (0,5 ч) оказалось снижение общего количества лейкоцитов крови — лейкопения. В фазу выраженных клинических проявлений отравления оксидами азота (3 ч) отмечено изменение лейкоцитарной формулы в сторону увеличения доли гранулоцитов и «средних» клеток — гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз. Через 1 сут после отравления отмеченные показатели в основном возвращаются к исходному уровню. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов нивелирует наблюдаемые изменения.

Заключение. Представленная комбинация лекарственных препаратов из димеркаптопропансульфоната натрия, диклофенака натрия и аprotинина эффективна для лечения токсического отека легких, вызванного оксидами азота.

Ключевые слова: оксиды азота; отравление; клетки крови; экспериментальное лечение; унитиол; диклофенак натрия; контрикал.

Как цитировать:

Торкунов П.А., Земляной А.В., Варлашова М.Б., Чепур С.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 63–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321622>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321622>

Research Article

Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides

Pavel A. Torkunov¹, Aleksandr V. Zemlyanoy², Marina B. Varlashova², Sergey V. Chepur⁴, Olga V. Torkunova⁴, Petr D. Shabanov⁵

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical and Biological Agency, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia;

³ State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Pskov State University, Pskov, Russia;

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Morphological studies conducted in different phases of toxic pulmonary edema initiated by nitrogen oxides have revealed changes in blood vessels and blood cells that develop at the earliest stages of the lesion and precede edema.

AIM: To examine the cellular composition of the blood of mice in the presence of inhalation poisoning with nitrogen oxides.

MATERIALS AND METHODS: The toxic lung edema was modeled in mice by inhalation of toxic doses of nitrogen oxides LC₅₀. Blood cells were determined using a hematological analyzer 0.5, 3, and 24 h after poisoning. Parts of the animals, 30 min after the poisoning, were injected intraperitoneally with a complex of drugs consisting of sodium dimercaptopropane sulfonate (unithiol) 150 mg/kg, diclofenac sodium 35.0 mg/kg, and aprotinin (contrikal) 250 IU / kg.

RESULTS: In mice poisoned with nitrogen oxides, the main differences were observed in the leukocyte count, composition of the leukocyte formula, and platelet count. Thrombocytosis is observed 3 and 24 h after intoxication. The earliest manifestation of blood poisoning (0.5 h) was a decrease in the total leukocyte count (leukopenia). During the pronounced clinical manifestations of nitric oxide poisoning (3 h), a change in the leukocyte formula toward an increase in the proportion of granulocytes and “medium” cells (granulocytosis and eosinophilia-monocytosis) was noted. A day after the poisoning, the noted indicators generally return to the initial level. Treatment of poisoned animals with a combination of drugs neutralizes the observed effects.

CONCLUSION: The combination of drugs consisting of sodium dimercaptopropane sulfonate (unithiol), diclofenac sodium, and aprotinin (contrikal) was found to be effective in the treatment of toxic lung edema induced by nitrogen oxides.

Keywords: nitric oxides; poisoning; blood cells; experimental treatment; unithiol; diclofenac sodium; contrikal.

To cite this article:

Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Varlashova MB, Chepur SV, Torkunova OV, Shabanov PD. Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):63–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321622>

Received: 11.02.2023

Accepted: 15.03.2023

Published: 30.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Морфологические исследования, проведенные в разные фазы иницированного оксидами азота токсического отека легких, выявляют изменения в кровеносных сосудах и клетках крови, которые развиваются на самых ранних стадиях поражения и предшествуют отеку [1–4]. Данная работа представляет собой часть углубленного исследования, состоящего в поиске критериальных признаков изменений системы крови и способов их предотвращения при экспериментальном ингаляционном токсическом отеке легких.

Цель исследования — изучение изменений клеточно-го состава крови в динамике ингаляционного отравления оксидами азота и влияния на них экспериментальной терапии комбинацией лекарственных средств, показавших свою эффективность в предварительных исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 18–20 г. Токсический отек легких (ТОЛ) моделировали путем ингаляционного отравления животных оксидами азота в затравочной камере в дозе, соответствующей LC_{50} [5]. В крови определяли количество эритроцитов (RBC), содержание гемоглобина (HbG), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCHC), анизотропиз (RDW), количество тромбоцитов (PTL), количество скорректированных (истинных) тромбоцитов (APLT), средний объем тромбоцитов (MPV), количество микро- и макротромбоцитов (Micro/MacroPLT),

количество лейкоцитов (WBC), относительное и абсолютное содержание лимфоцитов (Lymph), «средних клеток» (эозинофилов, базофилов и моноцитов) (Mid), гранулоцитов (Gran). Измерение проводили с помощью анализатора System 9000 (Serono-Baker Diagnostics Inc., США) через 0,5; 3 и 24 ч после отравления. Через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и аprotинина 250 ЕД/кг. Как показали ранее проведенные эксперименты, введение данного комплекса мышам после отравления оксидами азота позволяет увеличить выживаемость отравленных животных и снизить выраженность ТОЛ [4, 5]. Контрольным животным вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Параллельно оценивали влияние комплекса препаратов на исследуемые показатели крови интактных животных. Статистическую обработку результатов проводили по общепринятому методу с использованием *t*-критерия Стьюдента и прикладного пакета статистических программ для персонального компьютера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате отравления оксидами азота у животных контрольной группы достоверных изменений в содержании клеток «красной» крови по сравнению с интактными животными не обнаружено. Установлено повышение гематокрита в группе леченных комбинацией препаратов отравленных мышей по сравнению с его уровнем у интактных животных через 3 ч после отравления (табл. 1). Кроме того, через 24 ч после отравления в крови этой же

Таблица 1. Характеристика эритроцитов крови мышей, отравленных оксидами азота ($M \pm m, n = 10$)

Table 1. Characteristics of erythrocytes in the blood of mice poisoned with nitrogen oxides ($M \pm m, n = 10$)

Группа животных	Значение показателя						
	RBC, млн/мкл	HbG, г/л	HCT, %	MCV, мкм ³	MCH, пг	MCHC, %	RDW, %
Через 30 мин после начала опыта							
Интактные	8,2 ± 1,4	12,0 ± 0,8	32,2 ± 2,2	39,2 ± 2,0	14,5 ± 0,7	37,1 ± 0,7	25,2 ± 2,4
Отравленные	8,2 ± 1,3	12,4 ± 0,6	34,2 ± 2,8	41,7 ± 3,7	15,2 ± 1,7	36,4 ± 1,2	23,3 ± 4,2
Через 3 ч после начала опыта							
Отравленные	8,8 ± 0,8	12,6 ± 0,3	33,8 ± 2,2	38,5 ± 1,4	14,4 ± 1,2	37,3 ± 1,8	25,2 ± 2,7
Получившие лечение комбинацией препаратов	8,9 ± 0,9	13,3 ± 0,7	37,5 ± 2,3*	41,3 ± 2,9	15,0 ± 0,7	36,4 ± 2,0	26,6 ± 0,9
Через 24 ч после начала опыта							
Интактные	8,1 ± 0,5	11,5 ± 0,5	33,4 ± 3,0	41,3 ± 1,0	14,6 ± 1,0	35,5 ± 3,2	24,7 ± 3,4
Отравленные	8,4 ± 0,8	12,2 ± 0,8	33,0 ± 2,6	39,2 ± 1,0	14,6 ± 0,5	37,1 ± 0,8	25,9 ± 1,9
Получившие лечение комбинацией препаратов	19,8 ± 0,8*	13,6 ± 1,1*	37,8 ± 3,8	38,7 ± 2,2	13,9 ± 1,0	36,0 ± 0,9	27,3 ± 3,1
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	8,0 ± 0,8	11,2 ± 0,5	31,1 ± 2,3	38,8 ± 2,6	14,0 ± 1,0	36,1 ± 1,1	24,0 ± 3

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.

Таблица 2. Характеристика тромбоцитов крови мышей, отравленных оксидами азота ($M \pm m$, $n = 10$)Table 2. Characteristics of blood platelets in mice poisoned with nitrogen oxides ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Значение показателя				
	PLT, тыс./мкл	MPW, мкм ³	MicroPLT, тыс./мкл	MacroPLT, тыс./мкл	APLT, тыс./мкл
Через 30 мин после начала опыта					
Интактные	534,0 ± 100,5	3,8 ± 0,9	33,6 ± 6,5	5,4 ± 1,5	893,0 ± 102,4
Отравленные	645,0 ± 126,1	3,7 ± 0,3	25,4 ± 5,9	6,2 ± 1,9	782,0 ± 94,2
Через 3 ч после начала опыта					
Отравленные	744,0 ± 43,0*	3,3 ± 0,2	29,5 ± 3,0	5,3 ± 0,8	778,0 ± 255,0
Получившие лечение комбинацией препаратов	655,3 ± 107,7	3,4 ± 0,3	30,2 ± 0,1	5,2 ± 1,0	681,0 ± 26,3
Через 24 ч после начала опыта					
Интактные	692,0 ± 14,4	3,3 ± 0,4	–	5,4 ± 4,0	–
Отравленные	826,3 ± 63,0*	3,6 ± 0,2	–	5,0 ± 4,3	–
Получившие лечение комбинацией препаратов	746,8 ± 64,9	3,6 ± 0,2	–	4,5 ± 4,0	–
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	632,7 ± 78,0	3,6 ± 0,1	–	4,4 ± 3,8	–

* Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с интактными животными.

группы животных достоверно увеличивалось количество эритроцитов и гемоглобина. Введение комбинации препаратов интактным животным подобной реакции со стороны «красной» крови не вызывало.

Установлено, что отравление оксидами азота приводило к росту числа тромбоцитов на 3-й и 24-й час эксперимента (табл. 2). Уровень среднего объема эритроцитов, содержания микро- и макротромбоцитов, а также «истинных» тромбоцитов во все сроки наблюдения во всех группах животных не менялись. Применение лечебной комбинации препаратов сопровождалось нормализацией содержания тромбоцитов в крови отравленных животных.

Общее количество лейкоцитов через 30 мин. после отравления в контрольной группе животных достоверно снижалось, затем восстанавливалось к 3-м часам и уже не изменялось к 24-м часам эксперимента (табл. 3). Лейкоцитарная формула также изменялась. Через 30 мин после отравления повышалось относительное содержание гранулоцитов, при этом их абсолютное содержание не изменялось. Достоверно снижалось количество клеток «среднего» размера. В крови животных контрольной группы к 3-му часу эксперимента относительное и абсолютное содержание гранулоцитов было по-прежнему более высоким по сравнению с интактными, абсолютное число «средних» клеток достоверно увеличивалось, относительное содержание лимфоцитов, напротив, снижалось. Через 24 ч эксперимента относительное и абсолютное содержание клеток в крови отравленных животных не отличалось от контроля, за исключением повышения относительного содержания гранулоцитов.

Введение лечебного комплекса отравленным животным сопровождалось нормализацией содержания клеток лейкоцитарного ряда.

Введение лечебного комплекса препаратов интактным животным приводило к изменению лейкоцитарной формулы. Так, относительное содержание лимфоцитов и гранулоцитов снижалось, доля «средних» клеток повышалась. При этом снижалось абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ряда.

В результате проведенных экспериментов обнаружены существенные различия в содержании клеток крови у животных различных экспериментальных групп. Установлено, что в динамике отравления мышей оксидами азота общее содержание эритроцитов и их характеристики не изменяются. Увеличение количества эритроцитов и гемоглобина в группе леченных комбинацией препаратов отравленных животных через 24 ч после отравления, по всей видимости, иллюстрирует один из механизмов лечебного действия данной комбинации, а именно компенсаторную активацию газообменной функции крови.

Основные различия наблюдаются в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы и содержании тромбоцитов. Увеличение общего числа тромбоцитов — тромбоцитоз — имеет место на протяжении всего срока наблюдения. Первой реакцией на отравление со стороны лейкоцитов (30 мин) является выраженное снижение их общего числа — лейкоцитопения — с последующей нормализацией. Следует отметить, что лейкопения выявлена в скрытый период отравления, т.е. период, когда отсутствуют внешние проявления интоксикации. В фазу выраженных клинических проявлений отравления оксидами азота (3 ч) отмечено изменение лейкоцитарной формулы в сторону увеличения доли гранулоцитов и «средних» клеток — гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз. Через 1 сут после отравления отмеченные показатели в основном возвращаются к исходному

Таблица 3. Характеристика лейкоцитов крови мышей, отравленных оксидами азота в токсодозе LC_{50} ($M \pm m, n = 10$)**Table 3.** Characteristics of blood leukocytes of mice poisoned with nitrogen oxides in toxodosis LC_{50} ($M \pm m, n = 10$)

Группа животных	Значение показателя						
	WBC, тыс./мкл	Lymph, %	Mid, %	Gran, %	Lymph, тыс./мкл	Mid, тыс./мкл	Gran, тыс./мкл
Через 30 мин после начала опыта							
Интактные	8,2 ± 1,4	66,0 ± 7,3	22,7 ± 6,0	11,3 ± 1,3	5,5 ± 1,4	1,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Отравленные	5,7 ± 0,6*	63,9 ± 2,2	18,7 ± 3,4	17,5 ± 1,2*	3,6 ± 0,5	1,1 ± 0,1*	1,0 ± 0,2
Через 3 ч после начала опыта							
Отравленные	8,8 ± 2,9	51,7 ± 2,5*	30,0 ± 3,4	18,4 ± 0,9*	4,5 ± 1,3	2,7 ± 0,4*	1,6 ± 0,4*
Получившие лечение комбинацией препаратов	7,3 ± 0,3	51,2 ± 12,8	31,2 ± 11,6	17,6 ± 3,4	3,8 ± 1,1	2,3 ± 0,8	1,3 ± 0,4
Через 24 ч после начала опыта							
Интактные	6,3 ± 1,1	64,4 ± 0,5	20,3 ± 0,1	15,4 ± 0,6	4,1 ± 0,7	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Отравленные	5,6 ± 0,3	59,6 ± 4,6	21,4 ± 2,8	19,1 ± 2,1*	3,7 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2
Получившие лечение комбинацией препаратов	5,9 ± 0,9	70,0 ± 4,4	18,3 ± 2,6	13,7 ± 2,1	3,5 ± 0,7	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	5,8 ± 1,8	62,4 ± 0,5*	29,6 ± 2,7*	8,0 ± 2,2*	3,6 ± 1,1	1,7 ± 0,6	0,4 ± 0,1*

* Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с интактными животными.

уровню. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов нивелирует наблюдаемые изменения. Введение самой комбинации препаратов интактным животным приводит к некоторому снижению общего числа лейкоцитов и изменению лейкоцитарной формулы в сторону лимфо-, гранулоцитопении и эозинофилии-базофилии-моноцитозу.

Таким образом, обнаруженные в нашем эксперименте гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз указывают на возникновение воспалительной реакции (легочной либо системной) в острой стадии ТОЛ. На запуск воспалительной реакции с участием нейтрофилов и эозинофилов при токсическом поражении дыхательных путей ранее указывали и другие авторы [6]. Выраженное и быстрое снижение лейкоцитов в качестве первой реакции на отравление в течение первых 30 мин отека легких можно объяснить эффектом «потребления» гранулоцитов в скрытый период отека с переходом клеток в легочную ткань. Следствием этого может быть увеличение содержания нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в бронхиально-альвеолярном лаваже, обнаруженное в одном из недавних исследований [7], где ТОЛ вызывали ингаляцией перфторизобутилена. По мнению авторов исследования, это также свидетельствовало о развитии воспаления в легочной ткани. Увеличение содержания тромбоцитов в клинической стадии ТОЛ, ранее описанное и в других исследованиях [8], создает предпосылки для развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, имеющее место при ТОЛ. Нормализация показателей крови вследствие лечебного применения комплекса препаратов, состоящего из унитиола, диклофенака

натрия и контрикала говорит в пользу снижения интенсивности воспаления в динамике экспериментального ТОЛ. Увеличение же гематокрита (т.е. объема клеток крови) у животных, получивших лечение комбинацией препаратов, вероятно, связано с механизмом ее лечебного действия, а именно активацией газообменной функции крови как следствие компенсаторной реакции системы крови на гипоксию [9].

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтверждают участие системы крови в каскаде патологических процессов, запускаемых оксидами азота. Гранулоцитарный сдвиг лейкоцитарной формулы позволяет выдвинуть предположение о воспалительном характере патологического процесса. Следует полагать, что именно развитие асептического воспаления определяет отек легочной ткани в динамике отравления оксидами азота. Применение комбинации лекарственных средств, состоящей из унитиола 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и контрикала 250 ЕД/кг, позволяет снизить выраженность патологического процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.В. Земляной, М.Б. Варлашова, С.В. Чепур, О.В. Торкунова — написание статьи, анализ данных; П.А. Торкунов, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final

approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.V. Zemlyanov, M.B. Varlashova, S.V. Chepur — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.A. Torkunov, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Торкунов П.А. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008. Т. 6, № 2. С. 3–54.
2. Торкунов П.А. Исследование роли протеаз нейтрофилов в развитии токсического отека легких // *Психофармакология и биологическая наркологи*. 2007. Т. 7, № 1. С. 1448–1452.
3. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо, Л.М. Ишимовой. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1980. 520 с.
4. Земляной А.В., Оникиенко С.Б., Варлашова М.Б. Поиск новых направлений профилактики и оказания неотложной помощи при поражении пулмонотоксикантами // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2008. Т. 23, № 3-1. С. 192.
5. Торкунов П.А., Шабанов П.Д., Земляной А.В. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
6. Васильева О.С. Острые токсические поражения дыхательных путей // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2010. Т. 5, № 1. С. 81–89.
7. Сизова Д.Т., Чайкина М.А., Сизов А.С. Экспериментальная оценка эффективности респираторной терапии токсического отека легких при острой интоксикации продуктами пиролиза фторопластов // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S1-2. С. 152–156.
8. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // *Материалы I Международной научной конференции: «Медицина: вызовы сегодняшнего дня»*. Челябинск: Два комсомольца, 2012. С. 24–29. Доступ по: <https://moluch.ru/conf/med/archive/52/1636/>
9. Шербашов К.А., Башарин В.А., Марышева В.В., и др. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отеке легких, вызванном оксидом азота(IV) // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 2. С. 65–68. DOI: 10.17816/RCF14265-68
1. Shabanov PD, Torkunov PA. Toksicheskii otek legkikh: patogenez, modelirovanie, metodologiya izucheniya. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(2):3–54. (In Russ.)
2. Torkunov PA. Study of the Role of Neutrophile Proteases in Development of Toxic Lung Oedema. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(1):1448–1452. (In Russ.)
3. Ado AD, Ishimova LM, editors. *Patologicheskaya fiziologiya. 2nd edition*. Moscow: Meditsina; 1980. 520 p. (In Russ.)
4. Zemlyanoi AV, Onikienko SB, Varlashova MB. Poisk novykh napravlenii profilaktiki i okazaniya neotlozhnoi pomoshchi pri porazhenii pul'monotoksikantami. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;23(3-1):192. (In Russ.)
5. Torkunov PA, Shabanov PD, Zemlyanoi AV. *Farmakologicheskaya korrektsiya toksicheskogo oteka legkikh*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2008. 176 p. (In Russ.)
6. Vasil'eva OS. Ostrye toksicheskie porazheniya dykhatel'nykh putei. *Bashkortostan Medical Journal*. 2010;5(1):81–89. (In Russ.)
7. Sizova DT, Chaykina MA, Sizov AS. The experimental efficiency evaluation of respiratory therapy for toxic pulmanory edema in acute intoxication with pyrolysis products of fluoroplastics. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S1-2):152–156. (In Russ.)
8. Khaibullina ZR, Vakhidova NT. Sostoyanie perifericheskoi krovi pri ostroi gipoksii v ehksperimente. Proceedings of the I International science conference: «*Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya*». Chelyabinsk: Dva komsomol'tsa; 2012. P. 24–29. Available at: <https://moluch.ru/conf/med/archive/52/1636/> (In Russ.)
9. Sherbasov KA, Basharin VA, Marysheva VV, et al. Experimental estimation of efficiency of antihypoxants at toxic pulmonary edema caused by nitrogen oxide (IV). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(2):65–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14265-68

ОБ АВТОРАХ

***Павел Анатольевич Торкунов**, д-р мед. наук, заведующий кафедрой развития регионального здравоохранения; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул. д. 41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0491-2237>; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Александр Васильевич Земляной, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8055-2291>; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Сергей Викторович Чепур, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>; eLibrary SPIN: 3828-6730; e-mail: svch-spb@mail.ru

Марина Борисовна Варлашова, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2033-588X>; e-mail: marinavarlashova@mail.ru

Ольга Владимировна Торкунова, канд. биол. наук, преподаватель; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-3854>; e-mail: ovt4@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Pavel A. Torkunov**, Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Regional Healthcare Development; address: 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0491-2237>; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Aleksandr V. Zemlyanoy, Cand. Sci. (Med.), senior research associate, head of Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0491-2237>; eLibrary SPIN: 3656-7755, e-mail: tpa4@mail.ru

Sergey V. Chepur, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>; eLibrary SPIN: 3828-6730; e-mail: svch-spb@mail.ru

Marina B. Varlashova, Cand. Sci. (Med.), leading research associate; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2033-588X>; e-mail: marinavarlashova@mail.ru

Olga V. Torkunova, Cand. Sci. (Biol.), lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-3854>; e-mail: ovt4@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author