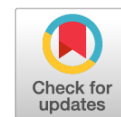


УДК 612.216.2: 615.035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>



ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ

Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, Д.Ю. Лазаренко, Л.В. Бурякова, Т.Г. Крылова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены вопросы целесообразности использования перфторуглеродных газотранспортных эмульсий (или чистых перфторуглеродов) при лечении тяжелых вирус-ассоциированных пневмоний, в том числе вызванных коронавирусной инфекцией. Перфторуглероды — полностью фторированные соединения углерода, на основе которых разработаны искусственные кровезаменители — газотранспортные перфторуглеродные эмульсии медицинского назначения. В конце прошлого — начале нынешнего столетия перфторуглеродные эмульсии широко использовались при лечении пациентов в критических состояниях различного генеза, сопровождающихся гипоксией, нарушениями реологических свойств и микроциркуляции крови, перфузии органов и тканей, интоксикацией, воспалением. Широкомасштабные клинические испытания показали преимущество отечественного плазмозаменителя на основе перфторуглеродов (перфторана) над зарубежными аналогами. При анализе накопленного опыта, вполне очевидно, что включение перфторуглеродных эмульсий в схемы терапии пациентов с тяжелыми вирус-ассоциированными пневмониями может существенно улучшить результаты лечения данной категории пациентов. Как показали результаты многих исследований на животных моделях и существующий клинический опыт, потенциально полезным направлением терапии острого респираторного дистресс-синдрома является проведение частичной жидкостной вентиляции легких с применением перфторуглеродов в качестве дыхательных жидкостей. При использовании данной техники в силу уникальных физико-химических свойств жидких перфторуглеродов в альвеолах отсутствует граница газ — жидкость, в результате чего происходит улучшение газообмена в легких и снижение давления в дыхательных путях. Перспективной стратегией повышения эффективности жидкостной вентиляции легких с использованием перфторуглеродных соединений является сочетание с другими терапевтическими методиками, в частности с умеренной гипотермией. При проведении жидкостной вентиляции с помощью перфторуглеродов в легкие, в том числе в пораженные зоны, могут быть доставлены антибиотики, анестетики, вазоактивные вещества или экзогенный сурфактант, что позволит усилить кумуляцию лекарственных препаратов в тканях легких и минимизировать их системное воздействие. Однако на настоящий момент не определены показания и оптимальная техника проведения жидкостной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение показаний, выбор устройств и определение оптимальных режимов дозирования перфторуглеродов, а также поиск новых технических решений для проведения данной методики.

Ключевые слова: перфторуглероды; искусственные кровезаменители; частичная жидкостная вентиляция; сурфактант; внутрилегочная доставка лекарственных средств; вирус-ассоциированные пневмонии; новая коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром.

Как цитировать:

Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Лазаренко Д.Ю., Бурякова Л.В., Крылова Т.Г. Возможность применения перфторуглеродных соединений для лечения вирус-ассоциированных пневмоний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 567–580. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

THE POSSIBILITY OF USING PERFLUOROCARBON COMPOUNDS FOR VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA TREATMENT

G.A. Sofronov, E.V. Murzina, D.Yu. Lazarenko, L.V. Buryakova, T.G. Krylova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The issues of practicality in using perfluorocarbon gas transport emulsions (or pure perfluorocarbons) in severe virus-associated pneumonia treatment were considered, including those caused by coronavirus infection. Perfluorocarbons are fully fluorinated carbon compounds, on the basis of which artificial blood substitutes have been developed — gas transport perfluorocarbon emulsions for medical purposes. Perfluorocarbon emulsions were widely used in the treatment of patients in critical conditions of various genesis at the end of the last—the beginning of this century, accompanied by hypoxia, disorders of rheological properties and microcirculation of blood, perfusion of organs and tissues, intoxication, and inflammation. Large-scale clinical trials have shown a domestic plasma substitute advantage based on perfluorocarbons (perfluoroan) over foreign analogues. It is quite obvious that the inclusion of perfluorocarbon emulsions in the treatment regimens of severe virus-associated pneumonia can significantly improve this category's treatment results after analyzing the accumulated experience. A potentially useful area of therapy for acute respiratory distress syndrome is partial fluid ventilation with the use of perfluorocarbons as respiratory fluids as shown in the result of many studies on animal models and existing clinical experience. There is no gas-liquid boundary in the alveoli, as a result of which, there is an improvement in gas exchange in the lungs and a decrease in pressure in the respiratory tract when using this technique, due to the unique physicochemical properties of liquid perfluorocarbons. A promising strategy for improving liquid ventilation effectiveness using perfluorocarbon compounds is a combination with other therapeutic methods, particularly with moderate hypothermia. Antibiotics, anesthetics, vasoactive substances, or exogenous surfactant can be delivered to the lungs during liquid ventilation with perfluorocarbons, including to the affected areas, which will enhance the drugs accumulation in the lung tissues and minimize their systemic effects. However, the indications and the optimal technique for conducting liquid ventilation of the lungs in patients with acute respiratory distress syndrome have not been determined currently. Further research is needed to clarify the indications, select devices, and determine the optimal dosage regimens for perfluorocarbons, as well as search for new technical solutions for this technique

Keywords: perfluorocarbons; artificial blood substitutes; partial liquid ventilation; surfactant; intra-pulmonary drug delivery; virus-associated pneumonia; new coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome.

To cite this article:

Sofronov GA, Murzina EV, Lazarenko DYU, Buryakova LV, Krylova TG. The possibility of using perfluorocarbon compounds for virus-associated pneumonia treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):567–580. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

Received: 08.08.2022

Accepted: 11.09.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 — начале 2020 г. население более 200 стран мира оказалось охвачено эпидемией коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) [1], возбудителем которой является штамм коронавируса SARS-CoV-2, относящийся к семейству *Betacoronavirus* второй группы патогенности, содержащих рибонуклеиновую кислоту. В основе поражающего действия коронавируса SARS-CoV-2 лежит подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета, приводящее к формированию цитокинового шторма. Выработка большого количества медиаторов воспаления, как правило, становится причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может привести к летальному исходу [2, 3].

Предотвращение гипоксемии, составляющее основу терапии новой коронавирусной инфекции, позволяет снизить частоту жизнеугрожающих осложнений и улучшить исходы заболевания [4]. Мероприятия, направленные на улучшение газообмена, включают оксигенотерапию, то есть подачу более высоких по отношению к атмосферному воздуху концентраций кислорода, или использование респираторной поддержки в виде инвазивной и неинвазивной вентиляции легких [5]. Поддержание газообмена пациента в безопасных рамках позволяет выиграть время для срабатывания других (в основном патогенетических) способов терапии.

В качестве перспективного средства для достижения этих целей логичен выбор препарата «Перфторан» — плазмозаменителя на основе перфторуглеродных (ПФУ) соединений. Активный интерес к данному препарату был проявлен учеными России и стран Содружества Независимых Государств еще в 90-е годы прошлого столетия и вылился в крупномасштабные исследования эффективности его применения при различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией, нарушениями реологии, микроциркуляции крови, перфузии органов и тканей, интоксикацией, воспалением. В процессе работы был накоплен значительный экспериментальный материал, а также опыт практического применения перфторана. В 1997 г. была получена лицензия Министерства здравоохранения Российской Федерации на массовое производство препарата, а в 1998 г. приказом начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации перфторан (в лекарственной форме — эмульсия для инфузий) принят на снабжение медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации. По данным Е.И. Маевского и др. [6], трансфузии перфторана были успешно проведены более чем 4500 пациентам, при этом наряду с традиционными внутривенными инфузиями положительные эффекты эмульсий на основе ПФУ отчетливо проявлялись и при местном применении. В силу ряда причин, не связанных

с эффективностью перфторана, с 2011 г. его производство на территории Российской Федерации было приостановлено, однако, есть данные, что американская корпорация FluorO2 Therapeutics, Inc. намерена производить в Соединенных Штатах Америки (США) продукт Vidaphor™, представляющий собой российский перфторан под новым коммерческим названием [7].

Цель работы — аналитическое исследование перспективности применения ПФУ-газотранспортных эмульсий для лечения вирус-ассоциированных пневмоний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Охватившая мир новая коронавирусная инфекция является заболеванием с широким спектром клинических проявлений, варьирующих от бессимптомной формы до выраженной клинической картины [8]. У значительной части пациентов развивается характерная вирусная интерстициальная пневмония с манифестацией респираторных осложнений. Тяжелое течение характеризуется быстрым прогрессированием и развитием критических состояний, определяющих исход — ОРДС, септический шок, дыхательную и/или полиорганную недостаточность, присоединение вторичных бактериальных инфекций [9]. Причины многообразия клинической картины и развития тяжелой формы, а также вероятные механизмы повреждения легких при COVID-19 продолжают дискутироваться [10–12].

Очевидно, что легочная ткань как основное место репликации и прямого проникновения SARS-CoV-2 в клетки поражается в первую очередь. Развитие системной воспалительной реакции, повышение проницаемости клеточных мембран и стимуляция процессов инфильтрации приводят к экссудативному и диффузному повреждению альвеол с дальнейшим нарушением процессов вентиляции и перфузии в результате интерстициального и альвеолярного отека. Сопутствующее изменение скорости разрушения и уменьшение слоя сурфактанта в альвеолярном пространстве вызывают ателектазирование альвеол и нарушение газообмена вплоть до острого повреждения легких и развития ОРДС [13]. В результате дефицита поверхностно-активного вещества нарушается санация легочных пузырьков и нижних дыхательных путей, формирующий дисбаланс мукоцилиарного клиренса и последующая мукоцилиарная недостаточность усугубляют порочный круг патогенеза данной патологии [14].

Высказываются предположения, что в дополнение к прямому клеточному повреждению и активации через различные механизмы врожденного иммунитета в рамках массивного иммунного ответа происходит усиленное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, приводящее к развитию микрососудистого тромбоза жизненно важных органов [15]. Анализ летальных исходов пациентов, страдающих ОРДС, показал высокую плотность тромбоза альвеолярных капилляров и наличие признаков интерстициального ангиогенеза,

свидетельствующих о серьезном повреждении эндотелия. Специфические диффузные воспалительные микротромбозы, выявленные при патоморфологических исследованиях, являются характерными для COVID-19 последствиями развивающегося гиперкоагуляционного синдрома [16, 17]. У пациентов, страдающих тяжелой формой заболевания, требующих проведения интенсивной терапии, отмечалась также склонность к венозным тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям [18, 19].

Вместе с тем среднетяжелые и тяжелые случаи COVID-19 сопровождаются отчетливыми количественными и качественными изменениями основных типов клеток крови и реологическими нарушениями, усугубляющими недостаточность кислородтранспортной функции и перфузии крови [20–22].

Таким образом, поражение легких с развитием вирус-ассоциированной пневмонии и острой дыхательной недостаточности — основная причина тяжелого течения и летальных исходов при COVID-19. Накопленные данные о клинических и патоморфологических особенностях тяжелых воспалений легких, вызванных SARS-CoV-2, подтверждают ключевую роль нарушений гемостаза и формирующейся на фоне эндотелиальной дисфункции системной несостоятельности микроциркуляции в патогенезе заболевания. В связи с этим одним из направлений поиска эффективных способов лечения является использование ПФУ-кровезаменителей с газотранспортными свойствами.

ПФУ, или перфторорганические соединения (ПФОС), представляют собой полностью (или почти полностью) фторированные соединения углерода, которые получают путем химического синтеза. Основными характеристиками ПФУ, предопределившими их применение в медицинских целях, являются высокая вязкость, низкое поверхностное натяжение, химическая инертность и способность к растворению значительных объемов газов, в частности кислорода и углекислого газа. Принципиальная возможность использования жидких перфторуглеродов в медицинских целях в качестве газопереносящих сред была показана в опытах L. Clark, F. Gollan [23] в 1966 г., в которых полностью погруженная в жидкий ПФУ (перфторбутилтетрагидрофуран) лабораторная мышь продолжительное время оставалась живой, продолжая дышать растворенным кислородом. После успешного использования R. Geyer, R. Monroe, K. Taylor [24] ПФУ-эмульсии на основе перфторбутиламина FC-47 для кровезамещения экспериментальным животным в Советском Союзе, США и Японии начались крупномасштабные работы по созданию газотранспортных ПФУ-эмульсий. Наиболее перспективные препараты — японские «Флюозол-ДА» и «Флюозол FC-43», американский «Оксигент AF0104» и отечественный «Перфторан» — проходили разные фазы клинических испытаний, при этом перфторан стал единственной в мире газотранспортной ПФУ-эмульсией, разрешенной для клинического применения.

Несмотря на определенные неудачи, исследования по применению перфторуглеродов в клинической практике продолжают [25–27]. Одной из новейших разработок является препарат, созданный группой немецких ученых, представляющий собой нанокапсулы на основе альбумина, заполненные перфтордекалином. Предварительные исследования *in vivo* на модели крыс с нормоволемической гемодилюцией показали эффективность и хорошую переносимость препарата [28, 29]. Однако возможности применения препарата существенно ограничивает низкая стабильность нанокапсул, для преодоления которой разработана оригинальная методика лиофилизации, обеспечивающая получение прочных и стабильных при хранении эмульсий [30].

Сконструирован также новый препарат, состоящий из ПФУ, в качестве которого использован перфтороктилбромид, и мембран эритроцитов. Эритроцитарные мембраны существенно повышают биосовместимость и снижают иммуногенность композиции. Препарат может храниться длительное время, обладает высокой кислородтранспортной способностью и, как показано *in vitro* на культуре клеток нейробластомы мышей, снижает степень гипоксии. Эффективность внутривенного введения наноэмульсии при реанимации мышей с геморрагическим шоком была сравнима с эффективностью инфузий цельной крови [31].

Исходя из накопленного клинического опыта применения ПФУ-эмульсий в лечении пациентов в критических состояниях, в том числе при гнойно-септических состояниях и тяжелом течении инфекционных заболеваний [32–34], очевидно, что включение ПФУ-эмульсий в схемы лечения пациентов с вирус-ассоциированными тяжелыми пневмониями в качестве дополнительных переносчиков кислорода может иметь положительные результаты, тем более что одним из важнейших аспектов биологического влияния ПФОС является мембранотропное действие, которое вместе с активацией антиоксидантной системы способствует цитопротекторной активности [35].

Важным направлением применения газотранспортных ПФУ-эмульсий в медицинских целях является их использование в качестве среды для жидкостной вентиляции легких (ЖВЛ), основанное на способности ПФОС переносить кислород через мембрану альвеолярных капилляров. ЖВЛ (так называемое «жидкостное дыхание») представляет собой методику механической вентиляции, при которой вместо кислородсодержащей газовой смеси (или в сочетании с ней) в легкие с помощью специальных нагнетающих устройств вводятся дыхательные жидкости, в частности ПФУ. В силу высокой плотности ПФУ при введении в дыхательные пути обладают способностью достигать невентилируемых областей легочной ткани (как правило, базальных отделов), уменьшая мертвое пространство и фракцию шунта, что приводит к улучшению газообмена и оказывает положительное влияние на течение острого легочного повреждения [36,

37]. Эффективность ЖВЛ с использованием ПФУ продемонстрирована во многих исследованиях на животных моделях, показавших улучшение газообмена и легочной функции у разных видов животных в условиях острой дыхательной недостаточности. Применение ПФУ для жидкостной вентиляции открывает новые возможности для лечения тяжелой легочной недостаточности, в частности ОРДС, вызванного как прямым воздействием повреждающих факторов, так и осложнением других заболеваний [38].

ЖВЛ имеет две разновидности — полную (тотальную) и частичную. При полной ЖВЛ легкое заполняется дыхательной жидкостью, например ПФУ, после чего с помощью специальных жидкостных вентиляторов проводится нагнетание и удаление жидких ПФУ в легкие (так называемая принудительная жидкостная вентиляция). Данная методика представляется весьма перспективной, однако, в силу технической сложности и несовершенства методологии ее проведения, в настоящее время исследуется только на животных моделях [39, 40]. Возможно, разработка нагнетающих устройств, позволяющих четко дозировать введение ПФУ и минимизировать риски тяжелых осложнений, в частности баротравмы легких, позволит повысить безопасность и эффективность тотальной ЖВЛ.

Наиболее изученной методикой внутрилегочного применения ПФУ является частичная ЖВЛ, которая неоднократно применялась на практике. Для ее осуществления не требуется специального оборудования, поскольку может быть задействовано повседневно используемое в практике медицинских работников. При частичной ЖВЛ для перемещения жидкости по дыхательным путям жидкие ПФУ медленно вводятся через боковой патрубок эндотрахеальной трубки на фоне традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [41]. Вариантами проведения могут быть эндобронхиальное посегментарное введение ПФУ под визуальным контролем с использованием бронхоскопа и канала для введения лекарственных средств или применение различных небулайзеров для ингаляции ПФУ в трахеобронхиальное дерево.

Первым ПФУ, примененным в качестве дыхательной жидкости для лечения пациентов, страдающих ОРДС, стал перфлуброн — линейный перфторуглерод, использующийся как рентгеноконтрастное средство. При частичной ЖВЛ на фоне обычной ИВЛ было отмечено улучшение показателей дыхательной функции у пациентов, страдающих ОРДС, подключенных к системе экстракорпоральной поддержки жизни [42], клиническое улучшение и выживание недоношенных новорожденных, страдающих тяжелым ОРДС [43], значительное уменьшение фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси после 48 ч частичной ЖВЛ, повышение выживаемости и снижение прогрессирования симптоматики ОРДС у взрослых пациентов [44, 45].

Первый клинический опыт частичной ЖВЛ с использованием отечественной газотранспортной ПФУ-эмульсии

перфторан, проведенной пациенту, страдающему ОРДС, показал, что бонусное эндобронхиальное введение эмульсии в объеме 90 мл приводило к снижению поверхностно-активного натяжения альвеол, расправлению коллабированных участков легких и включению их в газообмен, что отражалось в улучшении оксигенирующей функции легких [46].

В.В. Мороз и др. [47] провели сравнительное исследование различных способов внутрилегочного введения перфторана и показали, что ингаляционное введение с помощью встроенного в респиратор стандартного небулайзера, особенно на фоне проведения маневра «открытия легких», является более щадящим и эффективным по сравнению с эндобронхиальным применением через фибробронхоскоп. Безопасность эндобронхиального введения перфторана была подтверждена в работе В.В. Ключевского, В.П. Введенского [48], не выявивших рентгенологических признаков ателектазирования легочной ткани при применении многокомпонентной интенсивной терапии в комбинации с эндобронхиальными инстилляциями перфторана на фоне высокочастотной вентиляции легких при лечении аспирационных пневмоний у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами. По данным А.М. Голубева и др. [49], полученных в экспериментах на крысах, ингаляционное применение перфторана способно минимизировать степень липополисахарид-индуцированного повреждения легких, в частности было отмечено снижение выраженности интерстициального и альвеолярного отека, поражения эпителия в альвеолах и бронхах.

Жидкие ПФУ способны улучшать состояние и функцию не только альвеолярного эпителия, но и легочного сурфактанта [50]. Так, использование перфтороктилбромида в комплексе с дипальмитоил-фосфатидилхолином (основным фосфолипидным компонентом легочного сурфактанта) оказывает разжижающее действие на состояние сурфактанта, чего нет в случае применения одного фосфолипида [51].

Изучение влияния перфтороктилбромида на морфофункциональные параметры легких *ex vivo* показало наличие противовоспалительного действия ПФУ, которое может реализовываться либо путем прямой модификации функций иммунных клеток, участвующих в формировании воспалительных реакций, либо посредством ослабления продукции медиаторов воспаления [52]. H. Chang et al. [53], S.J. Chu et al. [54] выявили положительные эффекты ПФУ в отношении сохранности тканей легких, повышении жизнеспособности клеток и улучшении газотранспортной функции и после системного введения ПФУ-эмульсий. Авторы объяснили эти эффекты ингибированием активности ядерного фактора транскрипции NF- κ B, снижением воспалительных реакций и инфильтрации нейтрофилов в легочную ткань.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, подтверждающих эффективность частичной ЖВЛ

при лечении тяжелой дыхательной недостаточности и ОРДС, некоторые авторы считают ее недостаточно доказанной, в силу чего не рекомендуют данную методику для лечения пациентов, страдающих тяжелыми поражениями легких [55]. Вероятно, причиной имеющихся противоречий является сложность проведения частичной ЖВЛ и значительная вариабельность методических приемов: техника введения ПФУ, объем, скорость введения, используемые параметры аппаратов ИВЛ и др., — что закономерно отражается на показателях газообмена [41].

Перспективным направлением применения ПФУ-эмульсий является использование их в качестве сред доставки лекарственных препаратов в ткани легких при проведении ЖВЛ. Предполагается, что данный способ введения препаратов позволяет создать более высокие местные концентрации лекарств, уменьшить их системное воздействие, а также улучшить внутриальвеолярный газообмен за счет действия самих ПФУ [56]. Подобные исследования активно проводились в конце прошлого — начале нынешнего столетия, активизировались в последние годы и нацелены главным образом на повышение эффективности противомикробной терапии тяжелых нозокомиальных пневмоний. Несмотря на то, что при COVID-19 частота вторичных бактериальных респираторных инфекций достаточно невысока [57], развитие внутрибольничной и ИВЛ-ассоциированной пневмонии существенно снижает шансы пациентов на благоприятный исход лечения, являясь критическим фактором риска тяжести заболевания и смертности [58]. Кроме того, поиск новых средств и способов повышения эффективности лечения пациентов, страдающих тяжелыми вирус-ассоциированными пневмониями, приводит к включению в схемы лечения данных пациентов новых лекарственных препаратов. Так, для лечения пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, обоснована возможность применения антибактериального препарата из группы тетрациклинов доксициклина, являющегося ингибитором матричной металлопротеиназы-9, которая может принимать непосредственное участие в развитии повреждения легочной ткани [59].

Введение антибиотиков в дыхательные пути с использованием ПФОС получило название антибактериальной жидкостной вентиляции. Данный способ доставки лекарственных средств в очаг инфекционного процесса имеет ряд преимуществ перед традиционными способами — внутривенным или ингаляционным. Высокая плотность ПФУ позволяет достигать зависимых участков легких, приводя к формированию высокой концентрации антибиотика, в том числе в пораженных зонах. Так, анализ фармакокинетики гентамицина и ванкомицина после внутрилегочной инстиляции в комплексе с ПФД или внутривенного введения кролика с нормальным или сниженным содержанием сурфактанта показал, что антибактериальная ЖВЛ приводит к большей кумуляции антибиотиков в тканях легких [60].

Похожие результаты получены на модели острого повреждения легких у поросят. A.R. Franz et al. [61] был

отмечен более высокий уровень меропенема в легочной ткани при эндотрахеальном введении антибиотика, суспендированного в ПФУ-эмульсии, чем при использовании в качестве растворителя физиологического раствора или после внутривенного введения суспензии меропенем / ПФУ. Также было показано, что эндотрахеальное введение лабораторным крысам тобрамицина с использованием перфлуброна способствовало профилактике ИВЛ-ассоциированной пневмонии [62].

Исследование антибактериальной ЖВЛ с использованием тобрамицина — антибиотика широкого спектра действия из группы аминогликозидов, широко используемого для лечения легочных инфекций, нашло свое продолжение в работах R.A. Orizondo et al. [63, 64]. Авторами проведена оценка стабильности ПФУ-эмульсии fluorocycloether/perfluorooctane (FC-770; 3M Inc., St. Paul, MN, США) после добавления тобрамицина. Также были изучены реологические, антибактериальные и фармакокинетические характеристики эмульсии после ультразвуковой обработки. Установлено, что введение тобрамицина в состав ПФУ-эмульсии в концентрациях 0,4; 4 и 40 мг/мл не изменяло размера частиц, вязкости и поверхностного натяжения эмульсии и не снижало бактерицидную активность антибактериального препарата. Кроме того, показано, что введение тобрамицина путем антибактериальной ПФУ-вентиляции способствовало накоплению антибиотика в легочной ткани. Концентрации антибиотика в тканях легких через 1 и 4 ч в 2,5 и в 10 раз превышали их уровень после традиционного ингаляционного введения препарата.

Помимо антибактериальных препаратов, внутрилегочно могут быть доставлены и другие лекарственные средства (ЛС), применяемые при лечении тяжелых повреждений легких, в частности анестетики и вазоактивные вещества, а также экзогенный легочный сурфактант. Экспериментальное изучение эффективности внутрилегочной доставки галотана показало, что эндотрахеальное введение анестетика хомякам в составе дыхательной жидкости на основе ПФУ в соотношении ПФУ:галотан 1:50 об.% способствовало быстрому и эффективному проявлению анальгезирующих свойств препарата [65].

Развивается направление исследований, нацеленных на коррекцию нарушений сурфактантной системы при воспалительных заболеваниях легких путем добавления экзогенного сурфактанта в дыхательную жидкость. Продемонстрировано преимущество использования эмульсии ПФУ в сурфактанте (Persurf) при проведении частичной ЖВЛ крысам с дефицитом сурфактанта по сравнению с отдельно вводимыми в легкие экзогенным сурфактантом или ПФУ, заключающееся в более однородном распределении сурфактанта и расправлении коллабированных участков легких [66].

Серьезным ограничением использования чистых ПФУ для доставки ЛС в поврежденные легкие является их высокая липофильность, в силу чего большинство ЛС,

обладающих гидрофильными свойствами, плохо растворимы в ПФУ-среде. Для преодоления этого препятствия предлагается несколько подходов, таких как диспергирование, разработка пролекарств, солюбилизаторов и микроэмульсий с целью создания стабильных и однородных смесей ПФУ — ЛС, пригодных для внутрилегочного введения. Одной из работ в этом направлении является исследование S.K. Ferguson et al. [67], которые использовали ПФУ-эмульсию на основе перфтороктилбромидов, полученную с помощью технологии «вода-во-фторуглероде», для внутрилегочного введения лабораторным крысам вазоактивных веществ — амбризентана, антагониста рецептора эндотелина-1, предназначенного для лечения легочной артериальной гипертензии с помощью селективной блокады системы эндотелина, и нитрита натрия, являющегося в организме донором оксида азота (II), — эффективного легочного вазодилатора. Использование поверхностно-активного вещества F8H11DMP в концентрации 1,5 об.% позволило получить стабильную ПФУ-эмульсию с амфифильными свойствами. Лекарственные препараты были растворены в центральной водной фазе частиц эмульсии. Для выяснения влияния инкапсулирования ЛС на биологическую инертность эмульсий на основе ПФУ (с целью оценки уровня их безопасности) авторы провели изучение воспалительного ответа в легких на фоне их введения. Анализ экспрессии интерлейкина (ИЛ) 6 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в тканях легких не выявил каких-либо существенных изменений в уровне цитокина. Было показано, что инкапсулированный в мицеллу ПФУ-эмульсии «вода-во-фторуглероде» антагонист рецептора эндотелина типа А амбризентан представляет собой стабильную рецептуру для внутрилегочной доставки вазоактивного ЛС, эффективность которого продемонстрирована *in vivo*. Данная технология может быть использована в качестве практического и потенциально безопасного средства лечения легочных заболеваний.

Перспективной стратегией повышения эффективности ЖВЛ при лечении ОРДС является ее сочетание с другими терапевтическими методиками, в частности с гипотермией, которая способна оказывать органопротективное действие путем снижения выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови. Известно, что наряду со своей основной функцией — газообменом легкие активно участвуют в теплообмене организма. ПФУ, обладающие высокой теплопроводностью, могут выступать в роли своеобразного теплообменника в легких для быстрого охлаждения или нагрева ядра тела. F. Wei et al. [68, 69] представили результаты исследования с эндотрахеальным введением охлажденного до 10 °С ПФУ в дозе 10–15 мл/кг собакам с ОРДС, индуцированным олеиновой кислотой. Было показано, что внутрилегочное применение ПФУ в сочетании с умеренной гипотермией значительно улучшало функции легких, о чем свидетельствовало увеличение парциального давления кислорода

артериальной крови и снижение соотношения влажной и сухой массы легких, а также способствовало сохранению структуры легких и, как показали морфологические исследования, уменьшению степени их повреждения. Кроме того, отмечалось снижение выраженности воспалительного ответа, в частности, уменьшение уровней ИЛ-6 и фактора некроза альфа в периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, и повышение уровня ИЛ-10, в подавлении индукции миелопероксидазы и транскрипционного фактора NF-κB в тканях легких, при этом не было выявлено негативного влияния на гемодинамику. В проведенном ранее исследовании, направленном на оценку безопасности умеренной гипотермии при тотальной ЖВЛ, контролировались показатели легочной и системной гемодинамики и механика легких (легочное и системное артериальное давление, сердечный выброс, комплаенс дыхательной системы) на фоне сверхбыстрого заполнения легких здоровых ягнят охлажденным до 12 °С ПФУ с последующим возвращением к нормотермии. Был сделан вывод об отсутствии негативного влияния данной методики на гемодинамику и механику легких у здоровых молодых ягнят [70]. На экспериментальной модели аспирационно-ассоциированного ОРДС у кроликов установлено, что при применении гипотермической тотальной ЖВЛ по сравнению с традиционной легочной газовой вентиляцией показатели газообмена и дыхательной механики не изменялись, но при этом уменьшались признаки воспаления легких и нарушения гемодинамики [71]. Результаты исследований создают теоретическую основу для использования ПФУ в сочетании с умеренной гипотермией для лечения в клинике пациентов, страдающих ОРДС.

Таким образом, анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, представленных в научной литературе, свидетельствуют о положительных эффектах ПФУ и эмульсий на их основе при лечении пациентов, страдающих ОРДС различного генеза, в том числе вирус-ассоциированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире продолжают исследования в области разработки газотранспортных ПФУ-эмульсий, основными направлениями которых являются усовершенствование существующих продуктов (в частности, российского плазмозаменивателя перфторан) или поиск новых решений с использованием современных технологий, например, технологии «вода-в-перфторуглероде» и инкапсулирование ПФУ в альбуминовый слой.

Накопленный опыт клинического применения отечественной плазмозамещающей ПФУ-эмульсии перфторан, продемонстрировавший улучшение газотранспортной функции крови, ее реологических свойств и микроциркуляции, стабилизацию кислотно-основного состояния, снижение тяжести эндотоксикоза, положительное действие

на центральную и периферическую гемодинамику у пациентов в критических состояниях, свидетельствует о возможности применения плазмозамениителя в виде внутривенных инфузий для лечения пациентов, страдающих тяжелыми формами вирус-ассоциированных пневмоний.

Потенциально полезным при лечении пациентов, страдающих ОРДС, может быть использование ПФУ-эмульсий (или чистых ПФУ) при проведении частичной ЖВЛ. Применение ПФУ в качестве дыхательных жидкостей позволит снизить поверхностное натяжение в альвеолах в силу отсутствия границы газ — жидкость и будет способствовать открытию спавшихся альвеол, что приведет к улучшению газообмена в легких и снижению давления в дыхательных путях. Перспективной стратегией повышения эффективности ЖВЛ с использованием ПФОС при лечении ОРДС является сочетание с другими терапевтическими методами, в частности с умеренной гипотермией.

Внутрилегочные инстилляций ПФУ могут служить средством доставки лекарственных средств (антибиотиков, анестетиков, вазоактивных веществ, экзогенного сурфактанта), приводя к формированию высокой концентрации препаратов в легких, в том числе в пораженных зонах, а также сводя к минимуму их системное воздействие.

Однако, несмотря на потенциальную перспективность применения частичной ЖВЛ с ПФУ в качестве дыхательных жидкостей при лечении пациентов, страдающих тяжелыми формами вирус-ассоциированных пневмоний, на настоящий момент не определены показания и оптимальная методика ее проведения. Необходимы дальнейшие исследования, которые должны быть направлены на уточнение показаний (стадия и тяжесть заболевания, степень дыхательной недостаточности), выбор устройств и определение оптимальных режимов дозирования ПФУ, а также поиск новых технических решений для проведения ЖВЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский Совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
2. Министерство Здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Москва: МЗ РФ, 2022. 245 с.
3. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 74, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
4. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский Совет. 2021. № 12. С. 162–172. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
5. Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Чернов С.А., и др. Проведение оксигенотерапии и респираторной поддержки у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко // Практическая пульмонология. 2021. № 1. С. 3–12.
6. Maevsky E., Ivanitsky G., Bogdanova L., et al. Clinical results of Perftoran application: present and future // Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2005. Vol. 33, No 1. P. 37–46. DOI: 10.1081/bio-200046654
7. Latson G.W. Perftoran (Vidaphor) — introduction to western medicine // Shock. 2019. Vol. 52, No. 15. P. 65–69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001063
8. Wang C., Hornby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
9. Lai C.-C., Liu Y.-H., Wang C.-Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths // J Microbiol Immunol Infect. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
10. Александрова Н.П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 4. С. 285–293. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293
11. Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 78. С. 135–146. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-135-146
12. González-Ruiz F.J., Lazcano-Díaz E.A., Baeza Herrera L.A., et al. Endotheliitis, shunts, and ventilation-perfusion mismatch in coronavirus disease 2019: a literature review of disease mechanisms // Ann Med Surg. 2022. Vol. 78. ID 103820. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103820
13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/s140-6736(20)30183-5

14. Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 69–77. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77
15. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit Care Resusc. 2020. Vol. 22, No. 2. P. 95–97. DOI: 10.51893/2020.2.pov2
16. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // N Engl J Med. 2020. Vol. 383, No. 2. P. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
17. Lax S.F., Skok K., Zechner P., et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Ann of Intern Med. 2020. Vol. 173, No. 5. P. 350–361. DOI: 10.7326/M20-2566
18. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 75, No. 23. P. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
19. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb Res. 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
20. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies // J Biol Regul Homeost Agents. 2020. Vol. 34, No. 2. P. 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E
21. Карякин Н.Н., Костина О.В., Галова Е.А., и др. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19 // Медицинский альманах. 2020. № 3. С. 52–56.
22. Murphy P., Glavey S., Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19 // Leuk Lymphoma. 2021. Vol. 62, No. 2. ID 1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967
23. Clark L., Golan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure // Science. 1966. Vol. 152, No. 3730. P. 1752–1755. DOI: 10.1126/science.152.3730.1755
24. Geyer R., Monroe R., Taylor K. Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon — detergent preparation. In: Norman J.C., Folkman J., editors. Organ perfusion and preservation. New York: 1968. P. 85–96.
25. Hill S.E. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials // Shock. 2019. Vol. 52, No. 15. P. 60–64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001045
26. Jahr J.S., Guinn N.R., Lowery D.R., et al. Blood Substitutes and oxygen therapeutics: a review // Anesth Analg. 2021. Vol. 132, No. 1. P. 119–129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003957
27. Jägers J., Wrobeln A., Ferenz K.B. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology // Pflügers Arch. 2021. Vol. 473, No. 2. P. 139–150. DOI: 10.1007/s00424-020-02482-2
28. Wrobeln A., Laudien J., Groß-Heitfeld Ch., et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility // Eur J Pharm Biopharm. 2017. Vol. 115. P. 52–64. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.02.015
29. Wrobeln A., Jägers J., Quinting T., et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution // Sci Rep. 2020. Vol. 10, No. 1. ID 11950. DOI: 10.1038/s41598-020-68701-z
30. Hester S., Ferenz K.B., Eitner S., Langer K. Development of a lyophilization process for long-term storage of albumin-based perfluorodecalin-filled artificial oxygen carriers // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, No. 4. ID 584. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040584
31. Zhuang J., Ying M., Spiekermann K., et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery in vivo // Adv Mater. 2018. Vol. 30, No. 49. ID e1804693. DOI: 10.1002/adma.201804693
32. Станин Д.М., Царев А.В., Дудукина С.А., Орешников К.П. Перфторан в комплексе интенсивной терапии. Синдром острого легочного повреждения/острый респираторный дистресс-синдром (СОЛП/ОРДС). В кн: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушино, 2001. С. 167–170.
33. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В. Перфторуглеродные соединения как новое направление патогенетической терапии тяжелых форм вирусных гепатитов // Клиническая медицина. 2003. Т. 81, № 5. С. 47–51.
34. Ковеленов А.Ю., Войтенков Б.О., Маевский Е.И., Пушкин С.Ю. Перспективы лечебного применения перфторуглеродных соединений при ВИЧ-инфекции // Российский биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. С. 214–216.
35. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования // Общая реаниматология. 2020. Т. 16, № 3. С. 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
36. Hamilton M., Peek G.J., Dux A. Partial liquid ventilation // Pediatr Radiol. 2005. Vol. 35, No. 11. P. 1152–1156. DOI: 10.1007/s00247-005-1548-x
37. Sarkar S., Paswan A., Prakas S. Liquid ventilation // Anesth Essays Res. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 277–282. DOI: 10.4103/0259-1162.143109
38. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 4. С. 5–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-4-5
39. Корепанов А.Л., Шунович О.Б., Василенко И.Ю. Жидкостное дыхание. Тотальная жидкостная вентиляция легких (сообщение второе) // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т. 24, № 4. С. 86–93.
40. Kohlhauser M., Boissady E., Lidouren F., et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation // EBioMedicine. 2020. Vol. 52. ID 102365. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026

41. Корепанов А.Л. Жидкостное дыхание. Частичная жидкостная вентиляция легких (сообщение первое) // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т. 24, № 2. С. 62–70.
42. Hirschl R.B., Pranikoff T., Gauger P., et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates // *Lancet*. 1995. Vol. 346, No. 8984. P. 1201–1202. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92903-7
43. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group // *N Engl J Med*. 1996. Vol. 335, No. 11. P. 761–767. DOI: 10.1056/NEJM199609123351101
44. Hirschl R.B., Conrad S., Kaiser R., et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I–II trial. Adult PLV Study Group // *Ann Surg*. 1998. Vol. 228, No. 5. P. 692–700. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00009
45. Hirschl R.B., Croce M., Gore D., et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir. Crit Care Med*. 2002. Vol. 165, No. 6. P. 781–787. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003052
46. Попцов В.Н., Баланчук А.Е. Первый клинический опыт использования частичной жидкостной вентиляции на основе эндобронхиального введения перфторана в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома // Биомедицинский журнал Medline.ru. 2004. Т. 5. С. 173–174.
47. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В., и др. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // *Общая реаниматология*. 2005. Т. 1, № 2. С. 5–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-5-11
48. Ключевский В.В., Введенский В.П. Эффективность эндобронхиальной терапии аспирационных пневмоний при сочетанной травме // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17, № 3. С. 43–47.
49. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М.А. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана // *Общая реаниматология*. 2015. Т. 11, № 1. С. 6–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13
50. Giraudeau C., Flament J., Marty B., et al. A new paradigm for high-sensitivity 19F magnetic resonance imaging of perfluorooctylbromide // *Magn Reson Med*. 2010. Vol. 63, No. 4. P. 1119–1124. DOI: 10.1002/mrm.22269
51. Gerber F., Krafft M.P., Vandamme T.F., et al. Potential use of fluorocarbons in lung surfactant therapy // *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2007. Vol. 35, No. 2. P. 211–220. DOI: 10.1080/10731190601188307
52. Inci I., Arni S., Iskender I., et al. Functional, metabolic and morphologic results of ex vivo donor lung perfusion with a perfluorocarbon-based oxygen carrier nanoemulsion in a large animal transplantation model // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 11. ID 2501. DOI: 10.3390/cells9112501
53. Chang H., Li M.-H., Chen C.-W., et al. Intravascular FC-77 attenuates phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in isolated rat lungs // *Crit Care Med*. 2008. Vol. 36, No. 4. P. 1222–1229. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816a04d3
54. Chu S.-J., Huang K.-L., Wu S.-Y., et al. Systemic administration of FC-77 dampens ischemia–reperfusion-induced acute lung injury in rats // *Inflammation*. 2013. Vol. 36. P. 1383–1392. DOI: 10.1007/s10753-013-9678-z
55. Galvin I.M., Steel A., Pinto R., et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2013, No. 7. ID CD003707. DOI: 10.1002/14651858.CD003707.pub3
56. Lehmler H.-J. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery // *Expert Opin Drug Deliv*. 2007. Vol. 4, No. 3. P. 247–262. DOI: 10.1517/17425247.4.3.247
57. Sieswerda E., de Boer M.G., Bonten M.M., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
58. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
59. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 6. С. 65–90. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
60. Franz A.R., Röhlke W., Franke R.P., et al. Pulmonary administration of perfluorodecaline–gentamicin and perfluorodecaline–vancomycin emulsions // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 164, No. 9. P. 1595–1600. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.214088
61. Jeng M.-J., Soong W.-J., Chiou S.-Y., et al. Efficacy of intratracheal instillation of a meropenem/perfluorochemical suspension in acute lung injury // *Pediatr Pulmonol*. 2012. Vol. 47, No. 2. P. 189–198. DOI: 10.1002/ppul.21523
62. Dickson E.W., Doern G.V., Trevino L., et al. Prevention of descending pneumonia in rats with perflubron-delivered tobramycin // *Acad Emerg Med*. 2003. Vol. 10, No. 10. P. 1019–1023. DOI: 10.1197/S1069-6563(03)00335-X
63. Orizondo R.A., Babcock C.I., Fabiilli M.L., et al. Characterization of a reverse-phase perfluorocarbon emulsion for the pulmonary delivery of tobramycin // *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2014. Vol. 27, No. 5. P. 392–399. DOI: 10.1089/jamp.2013.1058
64. Orizondo R.A., Fabiilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation // *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2016. Vol. 29, No. 3. P. 251–259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235
65. Kimless-Garber D.B., Wolfson M.R., Carlsson C., Shaffer T.H. Halothane administration during liquid ventilation // *Respir Med*. 1997. Vol. 91, No. 5. P. 255–262. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90028-7
66. Burkhardt W., Kraft S., Ochs M., et al. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 10. ID e47923. DOI: 10.1371/journal.pone.0047923

67. Ferguson S.K., Pak D.I., Hopkins J.L., et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases // *Drug Deliv.* 2019. Vol. 26, No. 1. P. 147–157. DOI: 10.1080/10717544.2019.1568621
68. Wei F., Wen S., Wu H., et al. Partial liquid ventilation-induced mild hypothermia improves the lung function and alleviates the inflammatory response during acute respiratory distress syndrome in canines // *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 118. ID 109344. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109344
69. Wei F., Hu Y., Jiang M., et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung

- injury // *Ann Palliat Med.* 2020. Vol. 9, No. 4. P. 2141–2151. DOI: 10.21037/apm-20-1275
70. Sage M., Nadeau M., Kohlhauer M., et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics // *Cryobiology.* 2016. Vol. 73, No. 1. P. 99–101. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2016.05.009
71. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome // *Ann Intensive Care.* 2018. Vol. 8. ID 57. DOI: 10.1186/s13613-018-0404-8

REFERENCES

1. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council.* 2020;(21):96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
2. Ministerstvo Zdravookhraneniya RF. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022).* Moscow: MZ RF, 2022. 245 p. (In Russ.).
3. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;74(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
4. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Medical Council.* 2021;(12):162–172. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
5. Davydov DV, Chernetsov VA, Chernov SA, et al. Oxygenotherapy and respiratory support in patients with COVID-19 in the N.N. Burdenko Main military clinical hospital of the ministry of defense of the Russia Federation. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2021;(1): 3–12. (In Russ.).
6. Maevisky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, et al. Clinical results of Perftoran application: present and future. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2005;33(1):37–46. DOI: 10.1081/bio-200046654
7. Latson GW. Perftoran (Vidaphor) – introduction to western medicine. *Shock.* 2019;52(15):65–69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001063
8. Wang C, Hornby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
9. Lai C-C, Liu Y-H, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
10. Aleksandrova NP. Pathogenesis of respiratory failure in coronavirus disease (COVID-19). *Integrative Physiology.* 2020;1(4):285–293. (In Russ.). DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293
11. Bazykina EA, Trotsenko OE. Peculiarities of community acquired pneumonia triggered by novel coronavirus SARS-CoV-2 (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2020;(78):135–146. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-135-146
12. González-Ruiz FJ, Lazcano-Díaz EA, Baeza Herrera LA, et al. Endotheliitis, shunts, and ventilation-perfusion mismatch in coronavirus disease 2019: a literature review of disease mechanisms. *Ann Med Surg.* 2022;78:103820. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103820
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/s140-6736(20)30183-5
14. Kobylansky VI. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021;10(2):6 9–77. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77
15. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95–97. DOI: 10.51893/2020.2.pov2
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
17. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann of Intern Med.* 2020;173(5):350–361. DOI: 10.7326/M20-2566
18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for

- prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
20. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E
21. Karyakin NN, Kostina OV, Galova EA, et al. Disorders of the erythrocytes rheological properties in patients with COVID-19. *Medical Almanac*. 2020;(3):52–56. (In Russ.).
22. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(2):1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967
23. Clark L, Golian F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152(3730):1752–1755. DOI: 10.1126/science.152.3730.1755
24. Geyer R, Monroe R, Taylor K. Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon — detergent preparation. In: Norman JC, Folkman J, editors. *Organ perfusion and preservation*. New York: 1968. P. 85–96.
25. Hill SE. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials. *Shock*. 2019;52(15):60–64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001045
26. Jahr JS, Guinn NR, Lowery DR, et al. Blood Substitutes and oxygen therapeutics: a review. *Anesth Analg*. 2021;132(1):119–129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003957
27. Jägers J, Wrobeln A, Ferenz KB. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology. *Pflügers Arch*. 2021;473(2):139–150. DOI: 10.1007/s00424-020-02482-2
28. Wrobeln A, Laudien J, Groß-Heitfeld Ch, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;115:52–64. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.02.015
29. Wrobeln A, Jägers J, Quinting T, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution. *Sci Rep*. 2020;10(1):11950. DOI: 10.1038/s41598-020-68701-z
30. Hester S, Ferenz KB, Eitner S, Langer K. Development of a lyophilization process for long-term storage of albumin-based perfluorodecalin-filled artificial oxygen carriers. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):584. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040584
31. Zhuang J, Ying M, Spiekermann K, et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery in vivo. *Adv Mater*. 2018;30(49):e1804693. DOI: 10.1002/adma.201804693
32. Stanin DM, Tsarev AV, Dudukina SA, Oreshnikov KP. Perftoran v komplekse intensivnoi terapii. Sindrom ostrogo legochnogo povrezhdeniya/ostriy respiratornyi distress-sindrom (SOLP/ORDS). *Perftororganicheskie soedineniya v biologii i meditsine*. Pushchino, 2001. P. 167–170. (In Russ.).
33. Kovelonov AYU, Lobzin YuV. Perftoruglerodnye soedineniya kak novoe napravlenie patogeneticheskoi terapii tyazhelykh form virusnykh gepatitov. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2003;81(5):47–51. (In Russ.).
34. Kovelonov AYU, Voitenkov BO, Maevskii EI, Pushkin SYU. Perspektivy lechebnogo primeneniya perftoruglerodnykh soedinenii pri VICH-infektsii. *Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal Medline.ru*. 2004;5:214–216. (In Russ.).
35. Moroz VV, Chernysh AM, Kozlova EK. Coronavirus SARS-CoV-2: Hypotheses of Impact on the Circulatory System, Prospects for the Use of Perfluorocarbon Emulsion, and Feasibility of Biophysical Research Methods. *General Reanimatology*. 2020;16(3):4–13. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
36. Hamilton M, Peek GJ, Dux A. Partial liquid ventilation. *Pediatr Radiol*. 2005;35(11):1152–1156. DOI: 10.1007/s00247-005-1548-x
37. Sarkar S, Paswan A, Prakas S. Liquid ventilation. *Anesth Essays Res*. 2014;8(3):277–282. DOI: 10.4103/0259-1162.143109
38. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM, et al. Differentiated Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Direct and Indirect Etiological Factors. *General Reanimatology*. 2011;7(4):5–15. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2011-4-5
39. Korepanov AL, Shunevych OB, Vasilenko IYu. Liquid breathing. Total liquid ventilation of the lungs (message two). *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(4):86–93. (In Russ.).
40. Kohlhauser M, Boissady E, Lidouren F, et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine*. 2020;52:102365. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026
41. Korepanov AL. Liquid breathing. Partial fluid ventilation of the lungs (first message). *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(2):62–70. (In Russ.).
42. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet*. 1995;346(8984):1201–1202. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92903-7
43. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(11):761–767. DOI: 10.1056/NEJM199609123351101
44. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I–II trial. Adult PLV Study Group. *Ann Surg*. 1998;228(5):692–700. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00009
45. Hirschl RB, Croce M, Gore D, et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med*. 2002;165(6):781–787. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003052
46. Poptsov VN, Balandyuk AE. Pervyi klinicheskii opyt ispol'zovaniya chastichnoi zhidkostnoi ventilyatsii na osnove ehndobronkhial'nogo vvedeniya perftorana v kompleksnoi terapii respiratornogo distress-sindroma. *Biomeditsinskii zhurnal Medline.ru*. 2004;5:173–174. (In Russ.).
47. Moroz VV, Ostapchenko DA, Vlasenko AV, et al. Endotracheal Use of Perfluorane in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Under Artificial Ventilation. *General Reanimatology*. 2005;1(2):5–11. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-5-11

48. Klyuchevsky VV, Vvedensky VP. Effectiveness of endobronchial therapy of aspiration pneumonia in combinative trauma. *Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2012;17(3):43–47. (In Russ.).
49. Golubev AM, Kuzovlev AN, Sundukov DV, Golubev MA. Morphological Characteristics of the Lung during Lipopolysaccharide and Perfluorane Inhalation. *General Reanimatology*. 2015;11(1):6–13. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13
50. Giraudeau C, Flament J, Marty B, et al. A new paradigm for high-sensitivity 19F magnetic resonance imaging of perfluorooctylbromide. *Magn Reson Med*. 2010;63(4):1119–1124. DOI: 10.1002/mrm.22269
51. Gerber F, Krafft MP, Vandamme TF, et al. Potential use of fluorocarbons in lung surfactant therapy. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2007;35(2):211–220. DOI: 10.1080/10731190601188307
52. Inci I, Arni S, Iskender I, et al. Functional, metabolic and morphologic results of ex vivo donor lung perfusion with a perfluorocarbon-based oxygen carrier nanoemulsion in a large animal transplantation model. *Cells*. 2020;9(11):2501. DOI: 10.3390/cells9112501
53. Chang H, Li M-H, Chen C-W, et al. Intravascular FC-77 attenuates phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in isolated rat lungs. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1222–1229. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816a04d3
54. Chu S-J, Huang K-L, Wu S-Y, et al. Systemic administration of FC-77 dampens ischemia-reperfusion-induced acute lung injury in rats. *Inflammation*. 2013;36:1383–1392. DOI: 10.1007/s10753-013-9678-z
55. Galvin IM, Steel A, Pinto R, et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003707. DOI: 10.1002/14651858.CD003707.pub3
56. Lehmler H-J. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(3):247–262. DOI: 10.1517/17425247.4.3.247
57. Sieswerda E, de Boer MG, Bonten MM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
58. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
59. Beloborodova NV, Zuev EV, Zamyatin MN, Gusarov VG. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *General Reanimatology*. 2020;16(6):65–90. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
60. Franz AR, Röhlke W, Franke RP, et al. Pulmonary administration of perfluorodecaline-gentamicin and perfluorodecaline-vancomycin emulsions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1595–1600. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.214088
61. Jeng M-J, Soong W-J, Chiou S-Y, et al. Efficacy of intratracheal instillation of a meropenem/perfluorochemical suspension in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(2):189–198. DOI: 10.1002/ppul.21523
62. Dickson EW, Doern GV, Trevino L, et al. Prevention of descending pneumonia in rats with perflubron-delivered tobramycin. *Acad Emerg Med*. 2003;10(10):1019–1023. DOI: 10.1197/S1069-6563(03)00335-X
63. Orizondo RA, Babcock CI, Fabiilli ML, et al. Characterization of a reverse-phase perfluorocarbon emulsion for the pulmonary delivery of tobramycin. *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):392–399. DOI: 10.1089/jamp.2013.1058
64. Orizondo RA, Fabiilli ML, Morales MA, Cook KE. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2016;29(3):251–259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235
65. Kimless-Garber DB, Wolfson MR, Carlsson C, Shaffer TH. Halothane administration during liquid ventilation. *Respir Med*. 1997;91(5):255–262. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90028-7
66. Burkhardt W, Kraft S, Ochs M, et al. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats. *PLoS One*. 2012;7(10):e47923. DOI: 10.1371/journal.pone.0047923
67. Ferguson SK, Pak DI, Hopkins JL, et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases. *Drug Deliv*. 2019;26(1):147–157. DOI: 10.1080/10717544.2019.1568621
68. Wei F, Wen S, Wu H, et al. Partial liquid ventilation-induced mild hypothermia improves the lung function and alleviates the inflammatory response during acute respiratory distress syndrome in canines. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109344. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109344
69. Wei F, Hu Y, Jiang M, et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):2141–2151. DOI: 10.21037/apm-20-1275
70. Sage M, Nadeau M, Kohlhauser M, et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics. *Cryobiology*. 2016;73(1):99–101. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2016.05.009
71. Rambaud J, Lidouren F, Sage M, et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2018;8:57. DOI: 10.1186/s13613-018-0404-8

ОБ АВТОРАХ

*Елена Викторовна Мурзина, кандидат биологических наук;
ORCID: 0000-0001-7052-3665; eLibrary SPIN: 5188-0797

AUTHORS INFO

*Elena V. Murzina, candidate of biological sciences;
ORCID: 0000-0001-7052-3665; eLibrary SPIN: 5188-0797

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Генрих Александрович Софронов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8587-1328; SCOPUS: 7003953555; Researcher ID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881

Диана Юрьевна Лазаренко, кандидат медицинских наук; ORCID: 0000-0001-9067-9333; eLibrary SPIN: 2944-6872

Людмила Владимировна Бурякова, кандидат биологических наук; ORCID: 0000-0002-6737-1450; eLibrary SPIN: 3355-9862

Татьяна Георгиевна Крылова, кандидат биологических наук; ORCID: 0000-0002-8867-0054; eLibrary SPIN: 3797-6757

Genrikh A. Sofronov, doctor of medical sciences; professor; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8587-1328; SCOPUS: 7003953555; Researcher ID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881

Diana Yu. Lazarenko, candidate of medical sciences; ORCID: 0000-0001-9067-9333; eLibrary SPIN: 2944-6872

Lyudmila V. Buryakova, candidate of biological sciences; ORCID: 0000-0002-6737-1450; eLibrary SPIN: 3355-9862

Tat'yana G. Krylova, candidate of biological sciences; ORCID: 0000-0002-8867-0054; eLibrary SPIN: 3797-6757