

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492305>

Научная статья



Система гемостаза при лечении экспериментального острого повреждения легких различными дозами дексаметазона

Н.И. Волошин¹, Е.О. Чучалин¹, В.А. Пугач², В.В. Салухов¹, М.А. Тюнин², М.А. Харитонов¹, Ю.В. Рудаков¹, А.А. Минаков¹, Ю.Б. Говердовский¹, Т.А. Белякова¹, В.В. Кочукова¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Рассматривается влияние короткого и длительного режимов введения дексаметазона на выживаемость, степень отека легочной ткани и систему гемостаза при экспериментальном липополисахарид-индуцированном остром повреждении легких у крыс. Острое повреждение легких у крыс моделировали посредством интратрахеального введения липополисахарида клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica*. Белые крысы-самцы случайным образом были разделены на 9 групп: интактную группу составили 10 животных; две контрольные группы по 20 животных в каждой, в которых моделировали острое повреждение легких без дальнейшего лечения и выводили из эксперимента на 3-и либо на 7-е сутки; шесть групп сравнения по 20 животных в каждой, в которых через 3 ч после моделирования острого повреждения легких, а затем один раз в сутки в течение 3 суток (короткий режим введения), либо 7 суток (длительный режим введения) применяли внутривенно раствор дексаметазона в дозах: 0,52 мг/кг/сут (эквивалентно 6 мг/сут для человека); 1,71 мг/кг/сут (20 мг/сут для человека); 8 мг/кг/сут (94 мг/сут, пульс-терапия для человека). На 3-и и 7-е сутки у выживших животных оценивали выживаемость, показатели коагулограммы (активное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, активность антитромбина III, растворимые фибрин-мономерные комплексы) и данные низкочастотной пьезотромбоэластографии. Короткий и длительный режимы введения дексаметазона для лечения острого повреждения легких в дозе 0,52 мг/кг/сут характеризовались низкой летальностью, выраженным противоотечным эффектом, минимальным негативным влиянием на систему гемостаза. Дексаметазон в дозе 8 мг/кг/сут в течение 3 суток приводил к наиболее выраженной структурной и хронометрической гиперкоагуляции, которая, вероятнее всего, существенно увеличивала летальность. Применение дексаметазона в дозе 1,71 мг/кг/сут в течение 7 суток приводило к длительно сохранявшемуся и выраженному сдвигу равновесия в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Установлено, что дексаметазон снижает летальность при остром повреждении легких и обладает дозозависимым влиянием на систему гемостаза: с увеличением применяемой дозы усиливаются процессы свертывания крови и угнетается фибринолиз. Низкочастотная пьезотромбоэластография совместно с обычной коагулограммой позволяют комплексно оценить систему гемостаза, выявить нарушения и своевременно провести их лекарственную коррекцию.

Ключевые слова: биомоделирование; глюкокортикостероиды; дозозависимый эффект; острое повреждение легких; коагулограмма; низкочастотная пьезотромбоэластография; короткий и длительный режимы применения дексаметазона; фибринолиз.

Как цитировать

Волошин Н.И., Чучалин Е.О., Пугач В.А., Салухов В.В., Тюнин М.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Минаков А.А., Говердовский Ю.Б., Белякова Т.А., Кочукова В.В. Система гемостаза при лечении экспериментального острого повреждения легких различными дозами дексаметазона // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 545–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492305>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492305>

Research article

Blood coagulation system in experimental acute lung injury and its treatment with dexamethasone

N.I. Voloshin¹, E.O. Chuchalin¹, V.A. Pugach², V.V. Salukhov¹, M.A. Tyunin², M.A. Kharitonov¹, Y.V. Rudakov¹, A.A. Minakov¹, Y.B. Goverdovsky¹, T.A. Belyakova¹, V.V. Kochukova¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The effects of short- and long-term administrations of dexamethasone on survival, severity of pulmonary edema, and hemostasis on experimental lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats were analyzed. Acute lung injury in rats was modeled by the intratracheal injection of lipopolysaccharide from the *Salmonella enterica* cell wall. White male rats were randomly divided into nine groups: the intact group consisted of 10 animals; two control groups of 20 animals each, in which acute lung injury was simulated without further treatment and removed from the experiment on day 3 or 7; six comparison groups of 20 animals each, in which, 3 h after modeling of acute lung injury and then once a day for 3 days (short mode of administration) or 7 days (long mode of administration), dexamethasone solution was administered intraperitoneally in the following doses: 0.52 (equivalent to 6 mg/day for humans), 1.71 (20 mg/day for humans), and 8 mg/kg/day (94 mg/day, pulse therapy for humans). On days 3 and 7, the survival rate, coagulogram values (active partial thromboplastin time, prothrombin time, activity of antithrombin, and soluble fibrin monomer complexes), and low-frequency piezothromboelastography data were assessed in the surviving animals. The results revealed that dexamethasone reduces mortality in acute lung injury and has a dose-dependent effect on the hemostasis system: with an increase in the dose administered, blood clotting processes increase and fibrinolysis is inhibited. Low-frequency piezothromboelastography with a conventional coagulogram allows for a comprehensive assessment of the hemostasis system, identifying violations, and timely drug correction.

Keywords: biomodelling; glucocorticosteroids; dose-dependent effect; acute lung injury; coagulogram; low-frequency piezothromboelastography; short and long regimens of dexamethasone; fibrinolysis.

To cite this article

Voloshin NI, Chuchalin EO, Pugach VA, Salukhov VV, Tyunin MA, Kharitonov MA, Rudakov YV, Minakov AA, Goverdovsky YB, Belyakova TA, Kochukova VV. Blood coagulation system in experimental acute lung injury and its treatment with dexamethasone. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(4):545–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492305>

Received: 14.06.2023

Accepted: 28.08.2023

Published: 20.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Острые воспалительные заболевания легких, такие как новая коронавирусная инфекция (*Coronavirus infection disease 2019* — COVID-19) тяжелого течения, тяжелая внебольничная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых связаны с повышенным риском венозного тромбоза, который, по мнению многих авторов, вносит значительный вклад в летальность пациентов [1–4].

Известно, что легочная ткань богата компонентами системы гемостаза, которые могут попадать в легочный кровоток как в физиологических, так и в патологических условиях. При ОРДС повышение уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β) стимулирует макрофаги к образованию тканевого фактора — мощнейшего прокоагулянта [5]. Результаты исследований S.M. Opal [6] указывают на экспрессию и других факторов свертывания (в том числе фибриногена) легочными макрофагами, что в дальнейшем приводит к стремительному образованию тромбина и развитию тромботических осложнений. Кроме этого, в интактной легочной ткани наблюдается относительно низкая концентрация естественного антикоагулянта анти-тромбина, который быстро истощается при воспалении, усугубляя выраженность гиперкоагуляционных изменений [7]. Наряду с активацией свертывающей системы и снижением активности системы естественных антикоагулянтов при ОРДС отмечается угнетение активности системы фибринолиза, что проявляется в увеличении синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) с одновременным снижением образования тканевого активатора плазминогена [8]. Результаты клинических исследований K. Okajima [9] свидетельствуют о корреляции высоких уровней ИАП-1 со смертностью пациентов при ОРДС, что подтверждает значимость изменений функционального состояния системы гемостаза в прогнозе течения этого жизнеугрожающего состояния.

Глюкокортикостероиды (ГКС), благодаря своему противовоспалительному действию, входят в состав комплексного лечения ОРДС [10, 11]. Однако ГКС сами могут приводить к гиперкоагуляции и повышают риск тромбозов [12]. В исследованиях *in vitro* показано, что ГКС напрямую стимулируют образование факторов свертывания, в том числе фактора Виллебранда, а также ИАП-1 [13–15]. В клинических исследованиях ряда авторов [16–20] отмечено, что использование различных режимов назначения ГКС вызывает, в свою очередь, различную степень выраженности гиперкоагуляционных нарушений у пациентов. Сравнение пульс-терапии в течение нескольких дней подряд со стандартными дозами в эквиваленте 0,5–1,5 мг/кг/сут метилпреднизолона показало повышение риска смерти на фоне пульс-терапии. Таким образом, определение режима дозирования ГКС, который сопровождается минимальным сдвигом равновесия в системе

гемостаза в сторону гиперкоагуляции, — актуальная и важная задача.

Один из способов поиска оптимального режима дозирования ГКС у пациентов, страдающих ОРДС, — экспериментальное биомоделирование острого повреждения легких (ОПЛ) у лабораторных животных, которое максимально приближено к клиническим проявлениям ОРДС [21]. Экспериментальная модель липополисахарид-индуцированного ОПЛ в полной мере отвечает современным требованиям, поскольку сопровождается развитием диффузного двустороннего легочного повреждения, а также признаками гиперкоагуляции у животных и является высоковоспроизводимой и относительно малозатратной [22, 23].

Цель исследования — оценить влияние короткого и длительного режимов введения различных доз дексаметазона на выживаемость, выраженность отека легочной ткани и систему гемостаза при экспериментальном липополисахарид-индуцированном остром повреждении легких у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 170 белых беспородных крысах-самцах (возраст 8–10 недель, масса тела 310–320 г). Животные содержались в условиях вивария с соблюдением основных зооигиенических требований: температурный режим 22–24 °С, 12-часовой световой день, свободный доступ к корму и воде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 258 от 21.12.2021 г.) и проводилось в соответствии с требованиями приказа Минздрава России № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»¹, с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [24], а также в соответствии с директивой Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [25].

ОПЛ моделировали посредством интратрахеального введения липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* фирмы «Sigma-Aldrich» (Германия) в дозе 20 мг/кг. Перед выполнением интратрахеального введения животных наркотизировали с помощью внутривенной инъекции зоветила 100 фирмы «Ксила» (Франция) в дозе 4 мг/кг. Процедуру интратрахеального введения ЛПС выполняли с помощью зонда для крыс «MicroSprayer® Aerosolizer, модель IA-1B» (Соединенные Штаты Америки) через 5 мин после наркотизации животных.

Белые беспородные крысы-самцы случайным образом были разделены на 9 групп: интактную

¹ Приказ Минздрава России об утверждении правил надлежащей лабораторной практики № 199н. Введ. 01.04.2016. Москва, 2016. 23 с.

группу составили 10 животных; две контрольные группы по 20 животных в каждой, в которых моделировали ОПЛ без дальнейшего лечения и выводили из эксперимента на 3-и либо на 7-е сутки соответственно; шесть групп сравнения по 20 животных в каждой, в которых через 3 ч после моделирования ОПЛ, а затем один раз в сутки в течение 3 суток (короткий режим введения), либо 7 суток (длительный режим введения) внутривентриально вводили раствор дексаметазона фирмы «КРКА» (Словакия) в дозах:

в группе № 1 — 0,52 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 3 сут;
в группе № 2 — 1,71 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 3 сут;
в группе № 3 — 8 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 3 сут;
в группе № 4 — 0,52 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 7 сут;
в группе № 5 — 1,71 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 7 сут;
в группе № 6 — 8 мг/кг/сут 1 раз в сут в течение 3 сут (режим пульс-терапии). На 7-е сутки животных выводили из эксперимента (рис. 1).

Дозы дексаметазона для введения крысам рассчитаны с помощью методики межвидового переноса доз с учетом площади поверхности тела и были эквивалентны суточным дозам ГКС, равным 6, 20 и 94 мг для человека [26].

На 3-и или 7-е сутки лечения дексаметазоном, после эвтаназии (внутрибрюшинное введение золетила) из каудальной полой вены забирали кровь для проведения коагулограммы и низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) и активность антитромбина (АТ) определяли на полуавтоматическом анализаторе-коагулометре «Тсоаг КС 4 Delta» (Ирландия) с использованием реагентов «Тсоаг Ireland Limited» (Ирландия) и научно-производственного объединения (НПО) «Ренам» (Россия). Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК)

исследовали в паракоагуляционном фенантролиновом тесте НПО «Ренам» (Россия). С помощью низкочастотного пьезотромбоэластографа «АРП-01М» фирмы «Меднорд» (Россия) определяли развернутые показатели гемостаза. После обескровливания животного извлекали легочный комплекс для оценки массового коэффициента легких (МКЛ).

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Graph Pad Prism 8.0. Результаты представляли в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me [Q1; Q3]. Для множественного сравнения количественных переменных использовали критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным анализом по Данну. Связь между качественными показателями (летальность) оценивали посредством построения четырехпольных таблиц сопряженности и расчета на их основе точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия, при которых $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После интратрахеального введения ЛПС у крыс контрольной группы развивалось двустороннее диффузное повреждение легких [7], приводящее к отеку с высокими показателями МКЛ, а также гибели 50 % животных на 3-и сутки и 55 % на 7-е сутки (рис. 2).

На 3-и сутки в группах № 1 и 4 летальность составила 10 %, в группах № 2 и 5 она составила 15 %, а в группах № 3 и 6 — 25 %. Различия в летальности на 3-и сутки при сравнении показателей контрольной группы и всех групп лечения дексаметазоном были статистически значимы ($p = 0,0002, 0,001$ и $0,01$ соответственно).

К 7-м суткам во всех группах летальность увеличилась на 5 %, различия оставались значимыми в сравнении с контрольной группой. При этом межгрупповая

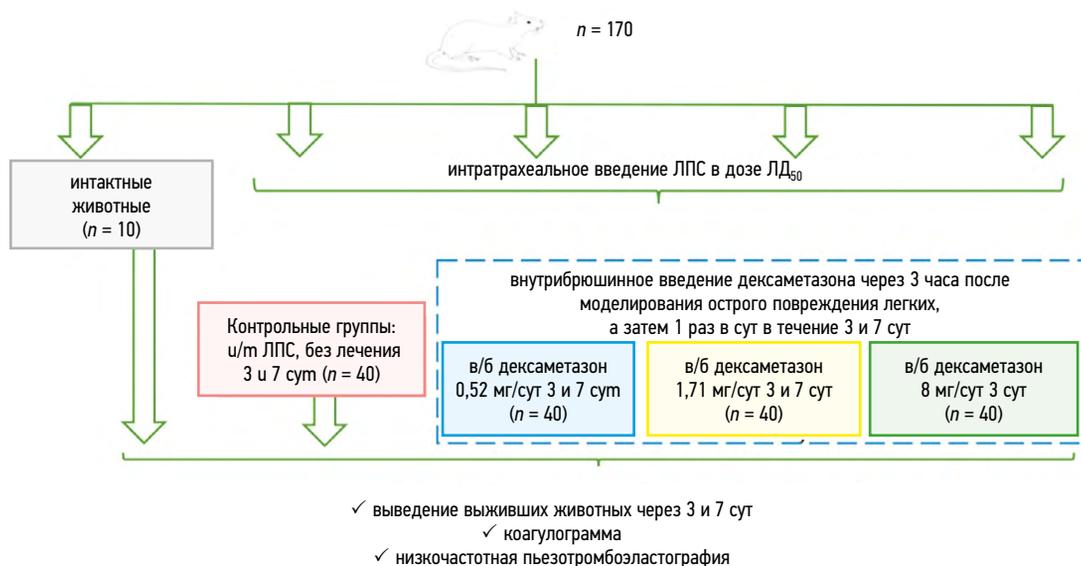


Рис. 1. Дизайн эксперимента
Fig. 1. Design of the experiment

летальность животных на 3-и и 7-е сутки в группах № 1–6 значимо не различалась. У выживших животных регистрировали значимо большие значения МКЛ в контрольной группе на 3 и 7 сутки эксперимента, чем в группе интактных животных ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о выраженном воспалении и отеке легочной ткани (рис. 3).

В группах № 1–6 на 3-и сутки МКЛ был значимо меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,0003, 0,003$ и $0,0001$ соответственно). На 7-е сутки значимые различия МКЛ

регистрировали только в группах № 1 и 5 при сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$ и $0,04$ соответственно).

У выживших животных контрольной группы по сравнению с группой интактных животных на 3-и сутки регистрировалось значимое ($p = 0,04$) повышение концентрации РФМК (аналог D-димера), что свидетельствовало о закономерной гиперкоагуляции на фоне воспаления в легких (табл. 1).

Концентрация РФМК в группах № 1–3 была значимо больше по сравнению с интактными животными,

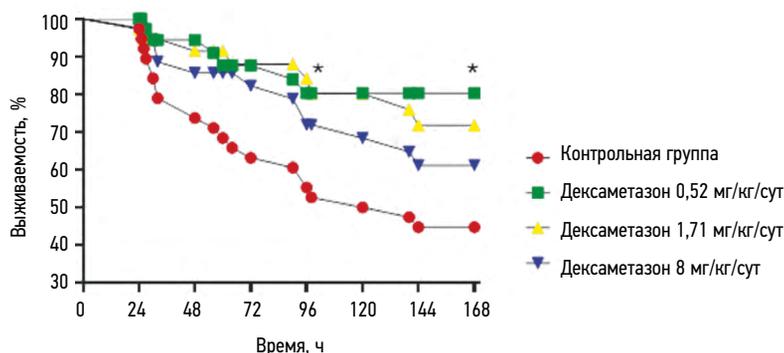


Рис. 2. Кривые выживаемости крыс после моделирования ОПЛ и лечения дексаметазоном в различных режимах: * — различия относительно контрольной группы, $p < 0,05$

Fig. 2. Survival curves after modeling of acute lung injury and treatment with dexamethasone in various regimens: *Differences relative to the control group, $p < 0.05$

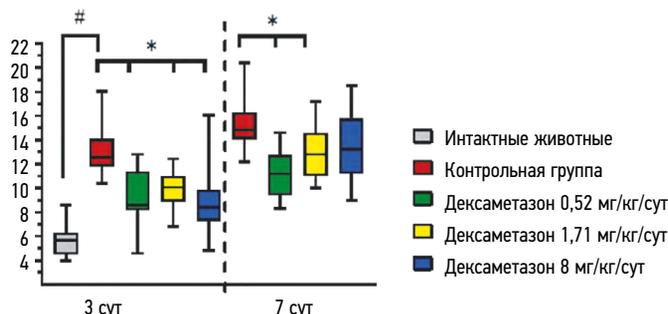


Рис. 3. Массовый коэффициент легких на 3-и и 7-е сутки после моделирования ОПЛ и лечебного применения дексаметазона в различных дозах, $Me [Q1; Q3]$: * — различия относительно контрольной группы; # — различия относительно группы интактных животных, $p < 0,05$

Fig. 3. Mass coefficient of the lungs in rats on days 3 and 7 after the modeling of acute lung injury and treatment with dexamethasone in various regimens, $Me [Q1; Q3]$: *differences relative to the control group; # relative to the group of intact animals, $p < 0.05$

Таблица 1. Показатели коагулограммы у выживших крыс на 3-и сутки после моделирования ОПЛ и лечения различными дозами дексаметазона, $Me [Q1; Q3]$

Table 1. Parameters of blood clotting tests of surviving rats on day 3 after modeling of acute lung injury and treatment with various doses of dexamethasone, $Me [Q1; Q3]$

Группа	РФМК, $г/л \times 10^{-2}$	Активность АТ, %	АЧТВ, с	ПТВ, с
Интактная, $n = 10$	10 [9,3; 11]	111 [100; 123]	20,7 [19,9; 21,9]	30,9 [28,9; 33,7]
Контрольная, $n = 11$	12,5 [10,5; 13,8] [#]	82,5 [80; 86,8] [#]	19 [17; 20,7]	29,4 [27,9; 30,1]
№ 1, $n = 18$	15 [13,4; 16,8] [#]	78 [74,5; 86,5] [#]	18,1 [17; 20,3]	28,6 [26; 30,3]
№ 2, $n = 17$	16,3 [13,8; 18,8] [#]	71,0 [67; 78,8] ^{*#}	18,9 [17; 20,7]	27,8 [24,4; 29,8]
№ 3, $n = 15$	21 [19,3; 22,8] ^{*#}	66 [61,3; 70] ^{*#}	19,4 [17,6; 21,2]	25,8 [23; 28,6] [#]

Примечание: * — различия относительно контрольной группы; # — различия относительно группы интактных животных, $p < 0,05$.

но концентрация РФМК в группе № 3 была существенно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,02$). Это свидетельствовало о независимом от воспаления влиянии дексаметазона на гемостаз. Похожие по влиянию на гемостаз результаты наблюдались при анализе активности антитромбина, уровень которого на фоне лечения дексаметазоном в дозе 8 мг/кг/сут был значительно меньше, чем в группах № 1, 2 и у интактных животных. Также в группах № 2 и 3 активность антитромбина была значимо ниже показателей контрольной группы ($p = 0,04$ и $0,02$ соответственно). ПТВ было значимо короче только в группе № 3 по сравнению с группой интактных крыс ($p = 0,05$). Показатели АЧТВ между группами значимо не различались.

В группах № 4–6 на протяжении 7 суток регистрировалась значимо большая концентрация РФМК по сравнению с животными интактной группы ($p = 0,002$, $0,0001$, $0,01$ соответственно) (табл. 2).

Кроме того, концентрация РФМК в группе № 5 была также значимо выше показателей контрольной группы ($p = 0,03$). Крысы группы № 6, получавшие дексаметазон по 8 мг/кг/сут в режиме пульс-терапии в течение 3 суток, на 7-е сутки (контрольная точка наблюдения) имели концентрацию РФМК самую близкую к значениям интактных животных, что, вероятнее всего, обусловлено фармакодинамикой препарата, т. е. выведением дексаметазона из организма животных к этому времени. Аналогичная картина наблюдалась в изменениях показателей активности антитромбина: достоверное снижение его уровня в группах № 4–6 в сравнении с группой интактных животных, а в группе № 5 отмечено значимое снижение данного показателя в сравнении с контрольной группой ($p = 0,007$).

Выжившим животным на 3-и и 7-е сутки выполняли НПТЭГ. Из 19 параметров, определяемых нами при помощи НПТЭГ, в табл. 3 и 4 представлены только те, которые значимо различались между группами на 3-и и 7-е сутки наблюдения.

Из табл. 3 видно, что показатели АЗ, ИКД и МА венозной крови животных контрольной группы были значимо больше, чем в группе интактных животных ($p = 0,03$, $0,04$ и $0,009$ соответственно), что свидетельствовало о структурной гиперкоагуляции на фоне воспаления легочной ткани. В контрольной группе ИРЛС была закономерно значимо выше, чем в группе интактных животных, что свидетельствовало об адекватном фибринолитическом ответе системы гемостаза на гиперкоагуляцию ($p = 0,001$). Показатели А5 и МА в группе № 1 были значимо меньше, чем в группе № 3 ($p = 0,02$ и $0,03$). Показатели, характеризующие структурные изменения кровяного свертка: ИКК (характеризует I и II фазы коагуляции, этап зарождающегося свертка), АЗ, ИКД (характеризуют протеолитический этап III фазы), А5, МА и ИТС были максимальны в группе № 3 и значимо отличались от группы интактных животных и, что важно, от контрольной группы ($p < 0,05$). Такие показатели, как А5 и МА в группах № 1 и 2, были значимо меньше, чем в группе № 3 ($p = 0,02$ и $0,03$ соответственно).

Время t_5 было значимо короче у крыс группы № 3, чем у интактных животных (хронометрическая гиперкоагуляция). Кроме того, у крыс группы № 3 регистрировали минимальные показатели ИЛРС и КСПА (характеризуют фибринолиз) в сравнении с животными контрольной группы ($p = 0,001$ и $0,03$ соответственно) и группы № 4 ($p = 0,01$). В итоге была констатирована структурная гиперкоагуляция в группе № 3 (на фоне пульс-терапии) независимо от воспаления в легких.

На 7-е сутки максимальные значения показателей АЗ, ИКД, МА, ИТС регистрировались в группе № 5 (табл. 4). Они значимо отличались не только от показателей контрольной группы и интактных животных, но и от групп № 4 и 6 ($p < 0,05$). Фибринолитическая активность (ИРЛС) венозной крови крыс группы № 5 также была значимо ниже в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002$) с отчетливой тенденцией к снижению в сравнении и с другими группами, что также подтверждает наличие структурной гиперкоагуляции, наблюдаемой у крыс группы № 5 независимо от воспаления в легких.

В целом после интратрахеального введения ЛПС у крыс развивается двустороннее диффузное повреждение легких с отеком легочной ткани (высокие показатели МКЛ), которое сопровождается 50 % летальностью на 3-и сутки и 55 % — на 7-е сутки от момента введения ЛПС у крыс контрольной группы. Применение дексаметазона во всех дозах приводит к положительным эффектам: снижению объема повреждения легочной ткани и летальности до 15–30 %, где «худшие» показатели отмечались в группах крыс, получавших пульс-терапию. Кроме того, выявлено, что дексаметазон обладает существенным негативным влиянием на систему гемостаза. Так, в сравниваемых группах наблюдалась высокая концентрация РФМК в сочетании с низкими значениями активности антитромбина, что, несомненно, усугубляло развившуюся на фоне легочного воспаления гиперкоагуляцию.

Применение дексаметазона в дозе 0,52 мг/кг/сут снижает летальность и отек легочной ткани на 3-и и 7-е сутки наблюдения, демонстрирует «лучшие» показатели среди всех сравниваемых групп. Так, концентрация РФМК в группе № 1 на 3-и сутки была достоверно ниже, а активность антитромбина максимальна выше, чем в группах № 2 и 3.

По данным НПТЭГ венозная кровь животных группы № 1 как на 3-и, так и на 7-е сутки отличалась от крови интактных животных незначительной структурной гиперкоагуляцией, что свидетельствует о минимальном вкладе дозы дексаметазона 0,52 мг/кг/сут (вне зависимости от длительности режима лечения) на дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем крови. Также в группе № 1 регистрировалась самая высокая фибринолитическая активность венозной крови на 3-и сутки наблюдения по сравнению с остальными группами, получавшими дексаметазон.

Таблица 2. Показатели коагулограммы у выживших крыс на 7-е сутки после моделирования ОПЛ и лечения различными дозами дексаметазона, *Me* [Q1; Q3]**Table 2.** Parameters of blood clotting tests of surviving rats on day 7 after modeling of acute lung injury and treatment with various doses of dexamethasone, *Me* [Q1; Q3]

Группа	РФМК, г/л×10 ⁻²	Активность АТ III, %	АЧТВ, с	ПВ, с
Интактная, n = 10	10 [9,3; 11]	111 [100;123]	20,7 [19,9; 21,9]	30,9 [28,9; 33,7]
Контрольная, n = 8	13 [11,5; 14] [#]	84,5 [80,3; 89] [#]	18,7 [17,3; 21,2]	27,5 [24,9; 29,9]
№ 4, n = 16	16 [13,3; 16,8] [#]	77,5 [76; 83,8] [#]	18,8 [17,6; 20,9]	28,5 [26,3; 30,7]
№ 5, n = 14	21,5 [16,3; 23] ^{*#}	65,5 [57,3; 74] ^{*#}	18,5 [17; 21,9]	26,8 [23,9; 29]
№ 6, n = 13	14,5 [13; 15,8] [#]	85 [80,5; 90,8] [#]	20,4 [18,5; 22,2]	26,9 [24,1; 30,1]

Примечание: * — различия относительно контрольной группы; # — различия относительно группы интактных животных, *p* < 0,05.**Таблица 3.** Показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии у выживших крыс на 3-и сутки после моделирования ОПЛ и лечения различными дозами дексаметазона, *Me* [Q1; Q3]**Table 3.** Parameters of low-frequency piezothromboelastography of venous blood of surviving rats on day 3 after modeling of acute lung injury and treatment with various doses of dexamethasone, *Me* [Q1; Q3]

Показатель	Группа				
	Интактная, n = 10	Контрольная, n = 11	№ 1, n = 18	№ 2, n = 17	№ 3, n = 15
ИКК, о. е.	5,3 [2,7; 8]	5,6 [2; 7,5]	8 [6,6; 8,9]	7,5 [6; 8,8]	12 [8,5; 14] ^{*#}
A3, о. е.	319 [292; 335]	352 [346; 382] [#]	339 [312; 364]	424,5 [399; 441] ^{*#}	443 [435; 444] ^{*#}
ИКД, о. е.	32,6 [31; 34,8]	38,7 [36; 41,7] [#]	43,5 [40,6; 44]	48,2 [38,5; 54,3] [#]	55 [42,7; 60] ^{*#}
A4, о. е.	456 [404; 476]	486 [455,8; 517]	467 [420; 486,5]	525 [480; 545] [#]	471 [465; 498,5]
A5, о. е.	503 [482; 521]	527,5 [491; 551]	543,5 [515,8; 577,5]	580,3 [567; 595,3] ^{*#}	601 [590,5; 619] ^{*#}
МА, о. е.	511 [489; 534]	544 [540,8; 584,8] [#]	557 [523; 587,8]	606 [584,8; 611] ^{*#}	627 [614; 627] ^{*#}
ИТС, о. е.	21,2 [20; 22,2]	24,1 [23,5; 25,5]	24,8 [22,8; 26,9]	25,6 [22,8; 27,3]	26,4 [25,4; 27,4] [#]
t5, мин	17,7 [15; 20,2]	16,4 [13,5; 18,9]	15,3 [12,8; 19,1]	15,4 [12,3; 18,7]	12,6 [10,4; 15] [#]
ИРЛС, %	5,5 [2,9; 7,8]	11 [8,3; 12,2] [#]	6 [4,8; 6,3]	4 [3,6; 5,2]	2,7 [1,5; 3,8] ^{*#}
КСПА, о. е.	5,2 [4,3; 6,5]	6,5 [5,1; 7,2]	5,7 [5,1; 6,7]	4,8 [3,8; 6,5]	4,3 [3,4; 4,9] ^{*#}

Примечание: ИКК — интенсивность контактной коагуляции; A3 — амплитуда в точке желирования; A4 — амплитуда через 10 мин после точки желирования; A5 — максимальная амплитуда свертка крови в течение 10 мин; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; МА — максимальная амплитуда свертка крови; ИТС — интенсивность тотального свертывания; t5 — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры свертка; ИРЛС — интенсивность лизиса и ретракции свертка; КСПА — коэффициент суммарной противосвёртывающей активности; о. е. — относительные единицы; * — различия относительно контрольной группы; # — различия относительно группы интактных животных; ® — различия относительно группы № 1, *p* < 0,05.**Таблица 4.** Показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии у выживших крыс на 7-е сутки после моделирования ОПЛ и лечения различными дозами дексаметазона, *Me* [Q1; Q3]**Table 4.** Parameters of low-frequency piezothromboelastography of venous blood of surviving rats on day 7 after modeling of acute lung injury and treatment with various doses of dexamethasone, *Me* [Q1; Q3]

Показатель	Группа				
	Интактная, n = 10	Контрольная, n = 8	№ 4, n = 16	№ 5, n = 14	№ 6, n = 13
A3, о. е.	311 [291; 336]	356 [314; 363,5]	389 [373; 405] ^{*#}	466 [430; 492] ^{*#} ®	356,5 [350; 364,5]
ИКД, о. е.	32,6 [30,3; 35,7]	34,7 [34,1; 35,8]	36,1 [34,4; 37,2]	46,4 [45; 48] ^{*#} ®	37,9 [36,3; 38,9]
A5, о. е.	435,5 [402; 471]	455 [365,8; 470,8]	464,5 [444,8; 477,5]	556 [543; 568] ^{*#} ®	447,5 [417,5; 488,8]
МА, о. е.	500,5 [489; 523]	519 [500,5; 539,8]	545 [536,3; 565] ^{*#}	613 [606; 620] ^{*#} ®	575 [523,8; 600] ^{*#}
ИТС, о. е.	21,1 [19,1; 21,9]	24,5 [23,3; 25] [#]	22,1 [22; 23,5] [#]	30,5 [26,8; 34,2] ^{*#} ®	23 [22,3; 26,3] [#]
ИРЛС, %	5,8 [3,2; 8,5]	10,2 [8,7; 12,6] [#]	6,4 [4,8; 6,3]	4,2 [2,5; 5,8] [*]	6,9 [4,6; 8,2]

Примечание: * — различия относительно контрольной группы; # — различия относительно группы интактных животных; ® — различия относительно группы № 4; ® — различия относительно группы № 6, *p* < 0,05.

Дексаметазон в дозе 1,71 мг/кг/сут вне зависимости от длительности применения в группах № 2 и 5 демонстрирует практически одинаковую летальность и схожие значения МКЛ с группами № 1 и 4, где доза лекарства меньше (0,52 мг/кг/сут). Длительный 7-суточный режим применения дексаметазона в дозе 1,71 мг/кг/сут у животных группы № 5 приводит к достоверно большей концентрации РФМК и меньшей — антитромбина, чем в контрольной и интактной группах.

Самая высокая летальность среди всех сравниваемых групп наблюдалась в группах № 3 и 6, где дексаметазон применялся в режиме пульс-терапии, как на 3-и, так и на 7-е сутки наблюдения. Это, вероятно, связано с известными нежелательными эффектами ГКС, проявляющимися нарушениями процессов коагуляции и антикоагуляции. Так, в группе № 3 были выявлены максимальные значения РФМК, минимальные значения ПТВ и активности антитромбина по данным коагулограммы с признаками максимально выраженной структурной и хронометрической гиперкоагуляции. Кроме того, по данным НПТЭГ выявлено максимальное угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности. Все вышеперечисленное в совокупности свидетельствовало о том, что из всех исследуемых режимов лечения ОПЛ дексаметазоном самым высоким тромботическим риском обладает режим пульс-терапии.

ВЫВОДЫ

1. Дексаметазон является эффективным средством в лечении экспериментального прямого ЛПС-индуцированного ОПЛ, благодаря своему противовоспалительному эффекту, а режим введения дексаметазона в самой низкой из тестируемых доз — 0,52 мг/кг/сут (эквивалентно 6 мг/сут для человека) в течение 3 или 7 суток наиболее позитивно влияет на выживаемость и снижает выраженность поражения легочной ткани, минимально влияя на систему гемостаза.

2. Режим введения дексаметазона в самой высокой дозе из тестируемых — 8 мг/кг/сут в течение 3 суток (эквивалент 94 мг/сут для человека — пульс-терапия), характеризуется значительными противовоспалительными эффектами на уровне легочной ткани, но приводит к наиболее выраженной структурной и хронометрической гиперкоагуляции, которая, весьма вероятно, является причиной самой высокой летальности в группах № 3 и 6).

3. Длительность ГКС-терапии имеет важное значение. Так, режим терапии 1,71 мг/кг/сут (эквивалентно 20 мг/сут для человека) в течение 7 суток приводит к продолжительному и выраженному сдвигу равновесия в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

4. Учитывая, что все примененные в исследовании дозы дексаметазона давали противовоспалительный эффект, а выраженная гиперкоагуляция наблюдалась только при длительном режиме применения дексаметазона

в дозе 1,71 мг/кг/сут или трёхдневной пульс-терапии, предпочтительным по соотношению польза/риск является короткий режим применения дексаметазона в минимальной дозировке (0,52 мг/кг/сут, что эквивалентно 6 мг/сут для человека).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении ГКС-терапии в высоких и близких к пульс-терапии дозах необходимо мониторировать не только уровни глюкозы, электролитов, массу тела, но и состояние свертывающей системы крови, а также своевременно осуществлять их коррекцию, так как перечисленные нежелательные эффекты данной терапии могут вносить существенный вклад в прогноз заболевания.

2. Низкочастотная пьезотромбозластография — это комплексная методика исследования состояния свертывающей системы крови, позволяющая изучить не только плазменный и тромбоцитарный гемостаз, но и противосвертывающую систему крови. Данная методика может быть рекомендована для проведения фундаментальных научных исследований и для практических решений при назначении лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза, требующем своевременной коррекции.

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. Н.И. Волошин — проведение эксперимента, анализ данных, написание статьи; Е.О. Чукалин — проведение эксперимента, анализ данных; В.А. Пугач — редактирование; В.В. Салухов — разработка общей концепции, дизайн исследования; М.А. Тюнин — разработка общей концепции, дизайн исследования; М.А. Харитонов — разработка общей концепции, дизайн исследования; Ю.В. Рудаков — редактирование; А.А. Миныхов — проведение эксперимента, анализ данных; Ю.Б. Говердовский — редактирование; Т.А. Белякова — проведение эксперимента, анализ данных, написание статьи; В.В. Кочукова — проведение эксперимента, анализ данных, написание статьи.

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. N.I. Voloshin — conducting an experiment, data analysis, writing an article; E.O. Chuchalin — conducting an experiment, data analysis; V.A. Pugach — editing; V.V. Salukhov — development of a general concept, research design; M.A. Tyunin — development of a general concept, research design; M.A.

Kharitonov — development of the general concept, design of the study; Y.V. Rudakov — editing; A.A. Minakov — conducting the experiment, data analysis; Y.B. Goverdovsky — editing; T.A. Belyakova — conducting the experiment, data analysis, writing the article; V.V. Kochukova — conducting the experiment, data analysis, writing the article.

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. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., и др. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
2. Андреев А.А., Андрейчук Ю.В., Арсентьев В.Г., и др. Инфекция, вызванная SARS-COV-2 / под ред. Е.В. Крюкова. Санкт-Петербург. 2023. 260 с.
3. Буценко С.А., Серговец А.А., Кузнецова Р.Ю., и др. Факторы, способствующие заражению новой коронавирусной инфекцией, повышению риска осложнений и смерти от нее в Вооруженных силах Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 1. С. 121–132. DOI: 10.17816/brmma112377
4. 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. Т. 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
5. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций) // Медицинский альманах. 2021. Т. 1, № 66. С. 74–82.
6. Opal S.M. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response // Crit Care Med. 2000. Vol. 28, No. 9. P. S77–S80. DOI: 10.1097/00003246-200009001-00017
7. Chapman H.A. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration // Curr Opin Cell Biol. 1997. Vol. 9, No. 5. P. 714–724. DOI: 10.1016/s0955-0674(97)80126-3
8. Miller D.L. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide // Am J Respir Cell Mol Biol. 2002. Vol. 26, No. 6. P. 650–658. DOI: 10.1165/ajrcmb.26.6.4688
9. Okajima K. Antithrombin prevents endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation // Blood Coagul Fibrinolysis. 1998. Vol. 9. P. S25–S37.
10. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways // Crit Care Med. 2002. Vol. 30, No. 5. P. S274–S280. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00017
11. Morange P.E., Aubert J., Peiretti F., et al. Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue // Diabetes. 1999. Vol. 48, No. 4. P. 890–895. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.890
12. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 2. С. 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
13. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., et al. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome // Am J Respir Crit Care Med. 2017. Vol. 195, No. 9. P. 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST
14. Majoor C.J., Sneebaer M.M., de Kievit A., et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects // J Thromb Haemost. 2016. Vol. 14, No. 4. P. 716–723. DOI: 10.1111/jth.13265
15. Heaton J.H., Nebes V.L., O'Dell L.G., et al. Glucocorticoid and cyclic nucleotide regulation of plasminogen activator and plasminogen activator-inhibitor gene expression in primary cultures of rat hepatocyte // Mol Endocrinol. 1989. Vol. 3, No. 1. P. 185–192. DOI: 10.1210/mend-3-1-185
16. Stolz E., Klötzsch C., Schlachetzki F., et al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis // Eur Neurol. 2003. Vol. 49, No. 4. P. 24–78. DOI: 10.1159/000070197

17. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial // *Eur Respir J*. 2020. Vol. 56, No. 6. P. 2002808. DOI: 10.1183/13993003.02808-2020
18. Munch M.W., Myatra S.N., Vijayaraghavan B., et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial // *JAMA*. 2021. Vol. 326, No. 18. P. 1807–1817. DOI: 10.1001/jama.2021.18295
19. Majoor C.J., Sneebouwer M.M., de Kievit A., et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects // *J Thromb Haemost*. 2016. Vol. 14, No. 4. P. 716–723. DOI: 10.1111/jth.13265
20. Maxwell M., Moots S., Kendall R. Corticosteroids: Do they damage the cardiovascular system? // *Postgrad Med J*. 1995. Vol. 70, No. 830. P. 863–870. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.863
21. Matute-Bello G., Downey G., Moore B.B., et al. Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011. Vol. 44, No. 5. P. 725–738. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0210ST
22. Пугач В.А., Строкина Е.И., Исаева А.А., и др. Показатели плазменного гемостаза в экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома // Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины». Санкт-Петербург, 2020. С. 152–154.
23. Салухов В.В., Волошин Н.И., Шперлинг М.И. Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022. Т. 41, № 2. С. 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619
24. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Введ. 18.03.1986. Страсбург, 1986. 13 с.
25. Директива европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (соответствует требованиям европейской экономической зоны) № 2010/63/еу. Введ. 01.01.2013. Страсбург, 2010. 48 с.
26. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., и др. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020. Т. 10, № 1. С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

REFERENCES

1. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, et al. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094
2. Andreenko AA, Andreichuk YuV, Arsent'ev VG, et al. Infektsiya, vyzvannaya SARS-COV-2. Kryukova EV, ed. Saint Petersburg. 2023. 260 p. (In Russ.).
3. Bucenko SA, Sergoventsev AA, Kuznetsova RY, et al. Factors contributing to the new coronavirus infection, increased risk of complications and death from it in the armed forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):121–132. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma112377
4. 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
5. Makarova EV, Tyurikova LV, Lyubavina NA. The use of systemic corticosteroids in a new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations. *Medical Almanac*. 2021;1(66):74–82. (In Russ.).
6. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med*. 2000;28(9):S77–S80. DOI: 10.1097/00003246-200009001-00017
7. Chapman HA. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9(5):714–724. DOI: 10.1016/s0955-0674(97)80126-3
8. Miller DL. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(6):650–658. DOI: 10.1165/ajrcmb.26.6.4688
9. Okajima K. Antithrombin prevents endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9:S25–S37.
10. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Crit Care Med*. 2002;30(5):S274–S280. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00017
11. Morange PE, Aubert J, Peiretti F, et al. Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue. *Diabetes*. 1999;48(4):890–895. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.890
12. Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (clinical

guidelines of the federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215

13. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST

14. Majoor CJ, Sneeboer MM, de Kievit A, et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):716–723. DOI: 10.1111/jth.13265

15. Heaton JH, Nebes VL, O'Dell LG, et al. Glucocorticoid and cyclic nucleotide regulation of plasminogen activator and plasminogen activator-inhibitor gene expression in primary cultures of rat hepatocyte. *Mol Endocrinol*. 1989;3(1):185–192. DOI: 10.1210/mend-3-1-185

16. Stolz E, Klötzsch C, Schlachetzki F, et al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol*. 2003;49(4):24–78. DOI: 10.1159/000070197

17. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. DOI: 10.1183/13993003.02808-2020

18. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan B, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. DOI: 10.1001/jama.2021.18295

19. Majoor CJ, Sneeboer MM, de Kievit A, et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):716–723. DOI: 10.1111/jth.13265

20. Maxwell M, Moots S, Kendall R. Corticosteroids: Do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J*. 1995;70(830):863–870. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.863

21. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et al. Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):725–738. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0210ST

22. Pugach VA, Strokina EI, Isaeva AA, et al. Pokazateli plazmennogo gemostaza v eksperimental'noi modeli ostrogo respiratornogo distress-sindroma Aktual'nye problemy biomeditsiny In: Collection of abstracts of the XXVI All-Russian Conference of Young Scientists with International participation "Aktual'nye problemy biomeditsiny". Saint Petersburg; 2020. P. 152–154. (In Russ.).

23. Salukhov VV, Voloshin NI, Shperling MI. Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):111–116. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar104619

24. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes*. Introduction 03.18.1986. Strasbourg, 1986. 13 p.

25. *Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes (complies with the requirements of the European Economic Area) № 2010/63/eu*. Intr. 01.01.2013. Strasbourg, 2010. 48 p.

26. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, et al. The choice of dose of the drug for preclinical studies: interspecies transfer of doses. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2020;10(1):19–28 (In Russ.). DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

ОБ АВТОРАХ

***Никита Игоревич Волошин**, адъюнкт;
ORCID: 0000-0002-3880-9548;
eLibrary SPIN: 6061-4342; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

Евгений Олегович Чучалин, курсант;
ORCID: 0000-0002-4162-910X; eLibrary SPIN: 7584-4729

Виктория Александровна Пугач, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0003-4290-350X;
eLibrary SPIN: 3739-3699; e-mail: gniiivm_7@mail.ru

Владимир Владимирович Салухов, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Nikita I. Voloshin**, adjunct; ORCID: 0000-0002-3880-9548;
eLibrary SPIN: 6061-4342; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

Evgeny O. Chuchalin, cadet; ORCID: 0000-0002-4162-910X;
eLibrary SPIN: 7584-4729

Victoria A. Pugach, MD, Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; ORCID: 0000-0003-4290-350X;
eLibrary SPIN: 3739-3699; e-mail: gniiivm_7@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Михаил Александрович Тюнин, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6974-5583; eLibrary SPIN: 6161-7029;
e-mail: Tuynin84@yandex.ru

Михаил Анатольевич Харитонов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278;
e-mail: micjul11@yandex.ru

Юрий Викторович Рудаков, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-7914-6173; eLibrary SPIN: 5864-3853;
e-mail: Rudakov_yura@mail.ru

Алексей Александрович Минаков, адъюнкт;
ORCID: 0000-0003-1525-3601; eLibrary SPIN: 5344-7883

Юрий Борисович Говердовский, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1241-9725; eLibrary SPIN: 2605-7097;
e-mail: goverdoc@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Белякова, курсант;
ORCID: 0009-0004-6005-733X; eLibrary SPIN: 8863-6596

Виктория Викторовна Кочукова, курсант;
eLibrary SPIN: 6263-3600; e-mail: kochukova.vika@mail.ru

Mikhail A. Tyunin, MD, Cand. Sci. (Med.),
ORCID: 0000-0002-6974-5583; eLibrary SPIN: 6161-7029;
e-mail: Tuynin84@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278;
e-mail: micjul11@yandex.ru

Yury V. Rudakov, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: 0000-0001-7914-6173; eLibrary SPIN: 5864-3853;
e-mail: Rudakov_yura@mail.ru

Aleksei A. Minakov, adjunct; ORCID: 0000-0003-1525-3601;
eLibrary SPIN: 5344-7883

Yury B. Goverdovsky, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-1241-9725; eLibrary SPIN: 2605-7097;
e-mail: goverdoc@yandex.ru

Tatyana A. Belyakova, cadet; ORCID: 0009-0004-6005-733X;
eLibrary SPIN: 8863-6596

Viktoria V. Kochukova, cadet; eLibrary SPIN: 6263-3600 ;
e-mail: kochukova.vika@mail.ru