

УДК 615.214.24:615.917'2/9

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57069>

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ У КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРОМ И ПРОДУКТАМИ ПИРОЛИЗА, СОДЕРЖАЩИМИ ХЛОРОВОДОРОД

© П.К. Потапов¹, П.Г. Толкач¹, Ю.О. Роговская², В.Н. Бабаков², В.А. Башарин¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Известно, что ингаляционное воздействие хлора и хлороводорода приводит к поражению дыхательной системы вплоть до развития острого легочного отека у пострадавших. На сегодняшний день данных по механизмам развития отека легких при воздействии хлороводорода в доступной литературе обнаружить не удалось. Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах, которые были разделены на 3 группы: группа I – контроль; группа II — животных подвергали интоксикации хлором в дозе 1,5 среднелетальной концентрации (30 мин); группа III — животных подвергали интоксикации хлороводородом в дозе 1,5 среднелетальной концентрации (30 мин). Сразу после воздействия исследуемых токсикантов, а также через 1, 3 и 6 ч у животных определяли величину легочного коэффициента и содержание цитокинов (интерлейкинов-1 β , 6, 10 и интерферона- γ) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Выявлено, что увеличение легочного коэффициента ($p < 0,05$) у животных в группах II и III сопровождается значимым увеличением (в 1,5 раза) содержания исследуемых цитокинов в бронхиально-альвеолярной лаважной жидкости по сравнению с животными группы I. У животных в группе III увеличение ($p < 0,05$) содержания цитокинов регистрируется позже — только через 3 ч после воздействия, при этом оно значимо ниже, по сравнению с животными группы II во все исследуемые сроки. Таким образом, интоксикация хлороводородом приводит к более медленному развитию отека легких и нарастанию содержания как про- (интерлейкины-1 β , 6), так и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, интерферон- γ) в бронхиально-альвеолярной лаважной жидкости по сравнению с животными, подвергшимися интоксикации хлором.

Ключевые слова: интоксикация; токсический отек легких; цитокины; интерлейкин-1 β ; интерлейкин-6; интерлейкин-10; интерферон- γ ; пульмонотоксиканты; хлор; хлороводород.

Как цитировать:

Потапов П.К., Толкач П.Г., Роговская Ю.О., Бабаков В.Н., Башарин В.А. Динамика содержания цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у крыс при острой ингаляционной интоксикации хлором и продуктами пиролиза, содержащими хлороводород // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57069>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57069>

DYNAMICS IN THE CONTENT OF THE CYTOKINES IN THE BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN RATS AFTER ACUTE INHALATION INTOXICATION BY CLORINE AND PYROLYSIS PRODUCTS, CONTAINING HYDROGEN CHLORIDE

© P.K. Potapov¹, P.G. Tolkach¹, Y.O. Rogovskaya², V.N. Babakov², V.A. Basharin¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: It is known that inhalation exposure to chlorine and hydrogen chloride leads to damage to the respiratory system up to the development of acute pulmonary edema in victims. No data on the mechanisms of development of pulmonary edema upon exposure to hydrogen chloride have been found in the available literature. The study was carried out on white outbred male rats, which were divided into 3 groups: Group I — control; Group II — animals were intoxicated with chlorine at a dose of 1.5 median lethal concentration (30 min); Group III — animals were intoxicated with hydrogen chloride at a dose of 1.5 median lethal concentration (30 min). Immediately after exposure to the studied toxicants, as well as after 1, 3 and 6 h, the lung coefficient and the content of cytokines (interleukins-1 β , 6, 10 and interferon- γ) in the bronchoalveolar lavage fluid were determined in animals. It was revealed that an increase in the lung coefficient ($p < 0.05$) in animals in groups II and III was accompanied by a significant increase (1.5 times) in the content of the studied cytokines in the bronchial-alveolar lavage fluid compared with animals in group I. In an increase ($p < 0.05$) in the content of cytokines is recorded later — only 3 hours after exposure, while it is significantly lower than in animals of group II at all studied periods. Thus, intoxication with hydrogen chloride leads to a slower development of pulmonary edema and an increase in the content of both pro (interleukins-1 β , 6) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-10, interferon- γ) in the bronchial-alveolar lavage fluid compared to animals, exposed to chlorine intoxication.

Keywords: intoxication; toxic pulmonary edema; cytokines; interleukin-1 β ; interleukin-6; interleukin-10; interferon- γ ; pulmonotoxicants; chlorine; hydrogen chloride.

To cite this article:

Potapov PK, Tolkach PG, Rogovskaya YO, Babakov VN, Basharin VA. Dynamics in the content of the cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid in rats after acute inhalation intoxication by chlorine and pyrolysis products, containing hydrogen chloride. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57069>

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционное поступление пульмонотоксикантов (хлор (Cl_2)), хлороводород (HCl), диоксид азота, дихлорангидрид угольной кислоты и др.) приводит к нарушению функции дыхательной системы вплоть до развития острого легочного отека [1, 2]. Под острым легочным отеком следует понимать нозологическую единицу, принятую в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (J68.1 — острый легочный отек, вызванный химическими веществами, газами, дымами и парами) [3].

Гидрофильные пульмонотоксиканты хорошо растворяются в воде с образованием соответствующих кислот. Так, хлор, поступая в организм ингаляционным путем, взаимодействует с водой слизистых оболочек с образованием соляной и хлорноватистой кислот [2, 4], которые проникают в глубокие отделы дыхательных путей вплоть до альвеол и оказывают повреждающее действие, денатурируют компоненты альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ).

В литературе описаны механизмы раздражающего действия Cl_2 и HCl на верхние дыхательные пути [4, 5]. Однако данных о механизмах пульмонотоксического действия HCl , приводящего к развитию токсического отека легких, в доступной литературе обнаружить не удалось.

При проведении предварительных экспериментальных исследований были выявлены различия по скорости нарастания и выраженности отека легких при моделировании ингаляционной интоксикации лабораторных животных Cl_2 и HCl в одинаковых токсических дозах [6].

Важную роль в развитии токсического отека легких при интоксикации Cl_2 и HCl играет каскад воспалительных реакций [7]. В качестве главных медиаторов развития местной воспалительной реакции острофазового ответа рассматривают интерлейкин- 1β ($\text{IL-1}\beta$) и IL-6 , накопление которых в тканях легких приводит к увеличению притока нейтрофилов [8] и манифестации отека [9]. В свою очередь IL-10 и интерферон- γ ($\text{IFN-}\gamma$) представляют собой ингибиторы иммунного ответа, увеличение которых можно рассматривать как компенсаторную реакцию [8].

Динамика содержания цитокинов в процессе развития токсического отека легких при интоксикации животных Cl_2 и HCl может отражать механизмы токсического действия данных пульмонотоксикантов.

Цель исследования — изучить динамику содержания цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости лабораторных животных при острой ингаляционной интоксикации HCl и Cl_2 .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах ($n = 86$) массой $200 \div 220$ г. Животных разделили на 3 группы:

группа I — контроль — животные находились в ингаляционной камере в течение 30 мин, дышали атмосферным воздухом; группа II — животных подвергали интоксикации Cl_2 в дозе 1,5 среднелетальной концентрации (LC_{50}) в течение 30 мин; группа III — животных подвергали интоксикации HCl (1,5 LC_{50} , 30 мин). При проведении экспериментов выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [10]. Выведение животных из эксперимента осуществляли передозировкой раствора зоветила фирмы Virbac Sante Animale (Франция).

Статическую ингаляционную интоксикацию лабораторных животных моделировали в герметичной ингаляционной камере объемом $0,1 \text{ м}^3$. Хлороводород получали путем термодеструкции хлорированного парафина в камере для пиролиза при температуре $180 \div 350$ °C в течение 5 мин. Содержание HCl в ингаляционной камере определяли при помощи газоанализатора Porta Sens II (Analytical Technology, Соединенные Штаты Америки), монооксида углерода и кислорода — при помощи газоанализатора ДАХ-М фирмы «Аналит-Прибор» (Россия). Хлор получали химическим способом. Концентрацию Cl_2 в камере определяли расчетным методом.

В предварительных экспериментах методом пробит-анализа по Финни [12] с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) определяли среднелетальную концентрацию токсикантов по критерию 3-суточной выживаемости лабораторных животных. Установлено, что LC_{50} для крыс при интоксикации Cl_2 составила 680 [610; 740] ppm, при воздействии HCl — 7670 [7020; 8150] ppm (экспозиция — 30 мин).

В настоящем исследовании животных подвергали статической ингаляционной интоксикации исследуемыми токсикантами в токсодозах, соответствующих 1,5 LC_{50} . После окончания воздействия животных извлекали из ингаляционной камеры, и они дышали атмосферным воздухом. Наблюдение за животными осуществляли в течение 6 ч. Животных выводили из эксперимента через 0,1, 1, 3 и 6 ч после воздействия токсикантов. Содержание внесосудистой воды легких определяли путем измерения легочного коэффициента (ЛК) [1].

В отдельной серии экспериментов у животных, подвергшихся интоксикации, через 0,1, 1, 3 и 6 ч после воздействия проводили забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) по методу Brain и Beck [11]. В БАЛЖ определяли содержание цитокинов с помощью многопараметрического иммунофлуоресцентного метода по технологии Luminex xMAP. Для определения цитокинов $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-10 , $\text{IFN-}\gamma$ использовали 9-плексный набор на цитокины крысы (Bio-Plex Rat cytokine 9-plex A panel, кат. № 171K11070, Bio-Rad). Подготовку образцов для иммунофлуоресцентного анализа и определение цитокинов проводили с помощью

иммунофлуоресцентного анализатора Bio-Plex 200 (Bio-Rad, Франция / Соединенные Штаты Америки) по протоколам фирмы-производителя набора реактивов и оборудования.

Статистический анализ результатов исследований проводили при помощи программ Statistica 5.0, 10.0. Данные в тексте представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для сравнения количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса и критерий Ньюмена – Кейлса для множественных попарных сравнений. Статистическую значимость различий между группами принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании интоксикации лабораторных животных продуктами пиролиза хлорированного парафина в ингаляционной камере обнаружили HCl в концентрации 11 400 [10 900; 11 800] ppm и монооксид углерода в концентрации — 1110 [990; 1250] ppm. Содержание кислорода при одновременном нахождении в камере 6 животных снизилось не более чем на 0,6 об. %. При моделировании воздействия Cl_2 его концентрация в камере составила 1030 [960; 1070] ppm.

Во время воздействия исследуемых токсикантов у животных наблюдались выраженные признаки раздражающего действия: локомотория с принюхиванием и подъемом на задние лапы, истечение слизи из носа, усиленное слезотечение, сначала — увеличение, а затем

снижение двигательной активности вплоть до полной адинамии.

В течение 6 ч после извлечения животных из ингаляционной камеры двигательная активность оставалась сниженной, наблюдалось истечение слизи из полости носа, отек склер, блефарит, неравномерное дыхание со «свистящим» звуком.

Через 1 ч после воздействия токсикантов у животных группы II ЛК увеличился ($p < 0,05$) почти в 5 раз по сравнению с животными группы I. У животных группы II по сравнению с животными группы III через 1 ч после воздействия ЛК увеличился более чем в 3 раза ($p < 0,05$). Через 3 и 6 ч после воздействия наблюдалось увеличение ЛК у животных группы III по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Однако величина ЛК в этой группе оставалась в 2–2,5 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с животными группы II (рис. 1).

Увеличение ЛК у животных групп II и III сопровождалось увеличением содержания исследуемых цитокинов. Так, во все исследуемые сроки (через 0,1, 1, 3 и 6 ч после воздействия токсикантов) в БАЛЖ в группе II отмечалось увеличение ($p < 0,05$) содержания IL-1 β по сравнению с группой I. В группе III у животных увеличение содержания IL-1 β ($p < 0,05$) по сравнению с контролем) наблюдалось через 3 и 6 ч после воздействия, при этом содержание IL-1 β оставалось сниженным ($p < 0,05$) по сравнению животными группы II (рис. 2 а).

У животных группы II наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) содержания цитокина IL-6 во все исследуемые сроки по сравнению с исследуемыми группами. В то же время у животных группы III увеличение ($p < 0,05$)

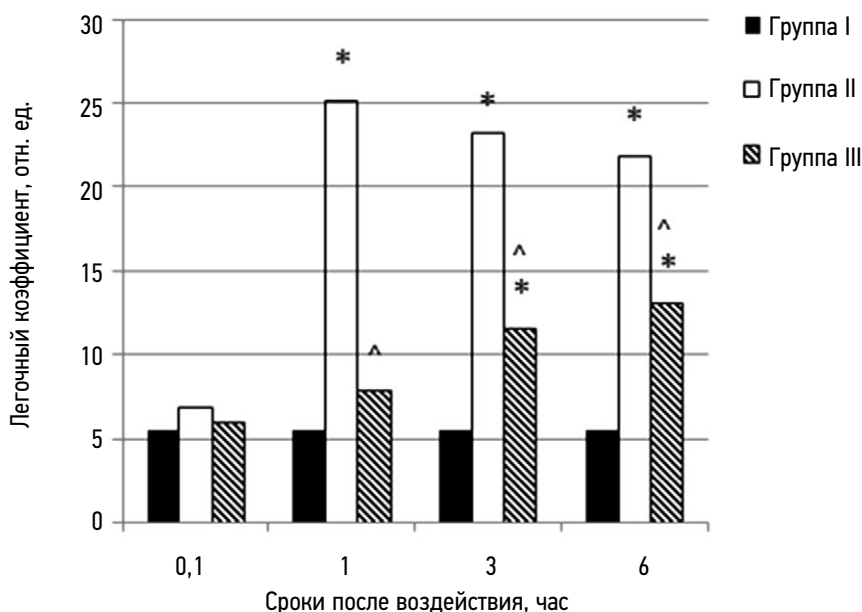


Рис. 1. Динамика легочного коэффициента у крыс в различные сроки после интоксикации Cl_2 и HCl, (1,5 LC_{50} , 30 мин): * — различия по сравнению с группой I; ^ — различия между группами II и III ($p < 0,05$); в каждой группе, $n = 6$

Fig. 1. Dynamics of the lung coefficient in rats at different times after Cl_2 and HCl intoxication (1.5 LC_{50} , 30 min): * — differences compared to group I; ^ — differences between groups II and III ($p < 0.05$); in each group, $n = 6$

содержания IL-6 (по сравнению с контролем) было отмечено только через 6 ч после воздействия (рис. 2 *b*). Такое отсроченное нарастание содержания IL-1 β и IL-6 в тканях легких отражает процесс повышения миграции

нейтрофилов из сосудистого русла в очаг воспаления и дальнейшее развитие местной воспалительной реакции [12–15], направленной на лизирование пораженных альвеолоцитов [16].

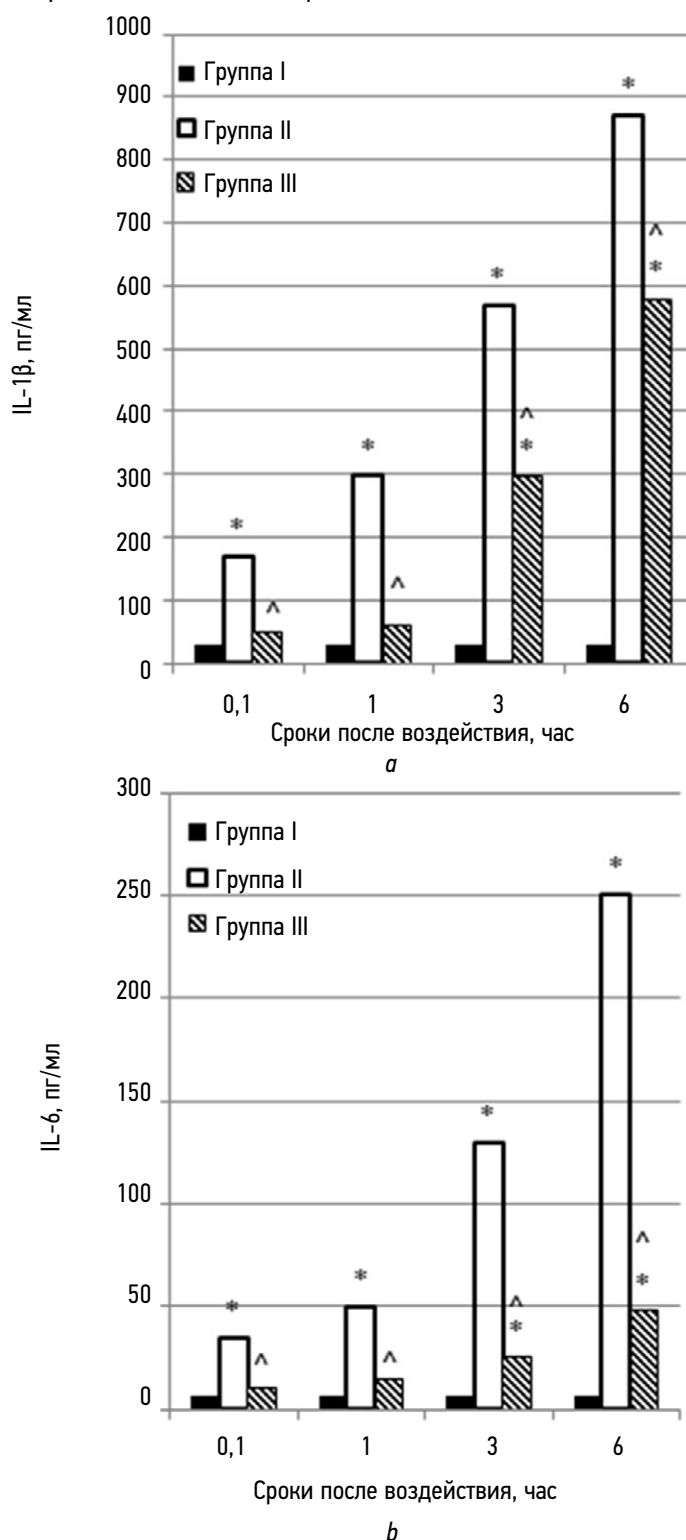


Рис. 2. Динамика содержания IL-1 β (а) и IL-6 (б) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости лабораторных животных в различные сроки после интоксикации Cl₂ и HCl, (1,5 LC₅₀, 30 мин): * — различия по сравнению с группой I; ^ — различия между группами II и III ($p < 0,05$); в каждой группе, $n = 6$

Fig. 2. Dynamics of IL-1 β (a) and IL-6 (b) content in the bronchoalveolar lavage fluid of laboratory animals at different times after Cl₂ and HCl intoxication (1,5 LC₅₀, 30 min): * — differences compared to group I; ^ — differences between groups II and III ($p < 0.05$); in each group, $n = 6$

При анализе содержания IL-10 и IFN- γ выявлена схожая динамика. Так, у животных группы II достоверно увеличивается содержание данных цитокинов во все сроки по сравнению с животными групп I и III. Значимое увеличение содержания IL-10 и IFN- γ у животных

группы III по сравнению с контролем наблюдалось только через 6 ч после воздействия (рис. 3). Такое увеличение противовоспалительных цитокинов расценивалось как следствие компенсаторной реакции на возникшую острую воспалительную реакцию.

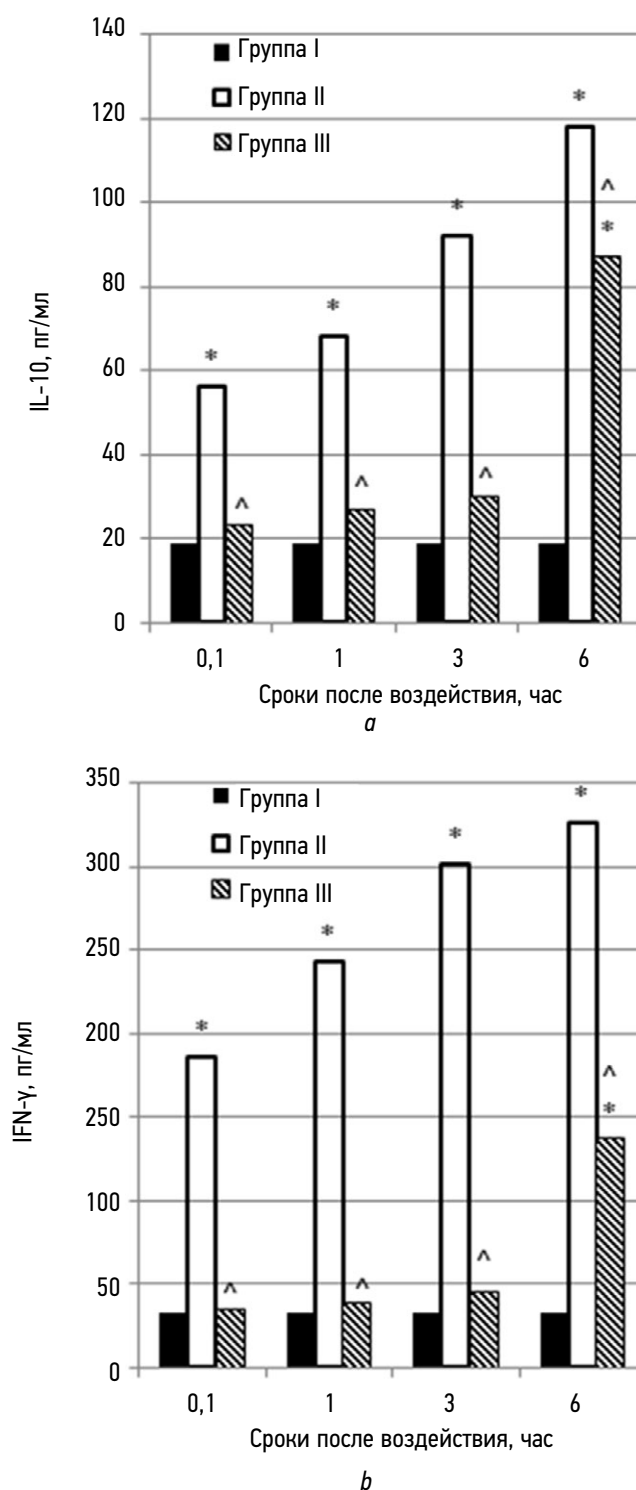


Рис. 3. Динамика содержания IL-10 (а) и IFN- γ (б) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости лабораторных животных в различные сроки после интоксикации Cl_2 и HCl, (1,5 LC_{50} , 30 мин): * — различия по сравнению с группой I; ^ — различия между группами II и III ($p < 0,05$); в каждой группе, $n = 6$

Fig. 3. Dynamics of IL-10 (a) and IFN- γ (b) content in the bronchoalveolar lavage fluid of laboratory animals at different times after Cl_2 and HCl intoxication (1,5 LC_{50} , 30 min): * — differences compared to group I; ^ — differences between groups II and III ($p < 0.05$); in each group, $n = 6$

Увеличение содержания провоспалительных агентов и непосредственное повреждение альвеолоцитов приводит к нарушению функции аэрогематического барьера, выходу жидкости и манифестации токсического отека легких, что подтверждено значимым увеличением ЛК через 3 ч после воздействия HCl.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При моделировании токсического отека легких воздействием HCl и Cl₂ установлено, что увеличение ($p < 0,05$) ЛК у животных, подвергшихся интоксикации

хлором, начиналось уже через 1 ч после воздействия и сопровождалось увеличением ($p < 0,05$) содержания цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ) в БАЛЖ. В свою очередь достоверное ($p < 0,05$) нарастание ЛК и содержания цитокинов у животных, подвергшихся воздействию HCl, происходит только через 3 ч после воздействия. Изменения скорости нарастания ЛК и динамика содержания цитокинов в БАЛЖ лабораторных животных позволяют сделать предположение о разной скорости развития и различных механизмах формирования токсического отека легких при воздействии данными пульмонотоксикантами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008. Т. 6, № 2. С. 42–54.
2. White C.W., Martin J.G. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010. Vol. 7, No. 4. P. 257–263. doi: 10.1513/pats.201001-008SM
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ. 2004. Т. 1, ч. 1. 698 с.
4. Barrow C.S., Y. Alarie, J.C. Warrick, et al. Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride // *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1977. Vol. 32, No. 2. P. 68–76. Doi: 10.1080/00039896.1977.10667258
5. Miller S.N. Acute toxicity of respiratory irritant exposures. *The Toxicant Induction of Irritant Asthma, Rhinitis, and Related Conditions*. Boston: Springer; 2013. P. 83–101. Doi: 10.1007/978-1-4614-9044-9_4
6. Потапов П.К., Димитриев Ю.В., Толкач П.Г. Структурно-функциональные нарушения дыхательной системы у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов // *Медицинский академический журнал*. 2020. № 3. С. 13–22.
7. Банадыков К.Д., Лютенко Э.Р., Алибекова А.И., и др. Современные аспекты токсического действия хлора // *Тверской медицинский журнал*. 2016. № 2. С. 21–22.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
9. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86, № 3. С. 4–13.
10. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. СПб.: Rus-LASA, 2012. 48 с.
11. Beck G. Etude cyto-bactériologique quantitative de l'expectoration chez le bronchiteux chronique // *Revue française des maladies respiratoires*. 1980. Vol. 8, No. 5. P. 357–366.
12. Давидюк О.В., Доценко А.М., Косолапов Д.А. Понятие и проведение пробит-анализа при решении задач количественной оценки риска аварий // *Безопасность труда в промышленности*. 2009. № 4. С. 48–51.
13. Пугач В.А., Тюнин М.А., Власов Т.Д., и др. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019. Т. 16, № 4. С. 38–46.
14. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // *Сибирский медицинский журнал*. 2008. Т. 81, № 6. С. 5–8.
15. Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких // *Русский медицинский журнал*. 2005. № 21. С. 1374–1382. Doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-4-9-18
16. Родионов Г.Г., Хурчилава О.Г., Плужников Н.Н., и др. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2012. 340 с.

REFERENCES

1. Torkunov PA, Shabanov PD. Pulmonary edema: pathogenesis, modeling, methodology for studying. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2009;6(2):3–54. (In Russ.)
2. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(4):257–263. doi: 10.1513/pats.201001-008SM
3. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. *World Health Organization*. 2004;1(1):698. (In Russ.)
4. Barrow CS, Alarie Y, Warrick JC, et al. Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1977;32(2):68–76. Doi: 10.1080/00039896.1977.10667258
5. Miller SN. Acute toxicity of respiratory irritant exposures. *The Toxicant Induction of Irritant Asthma, Rhinitis, and Related Conditions*. Boston: Springer. 2013;83–101. Doi: 10.1007/978-1-4614-9044-9_4
6. Potapov PK, Dimitriev YuV, Tolkach PG. Strukturno-funkcional'nye narusheniya dyhatel'noj sistemy u laboratornykh zhivotnykh pri intoksikacii produktami piroliza hlorsoderzhashch-

chih polimernyh materialov. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2020;(3):13–22. (In Russ.)

7. Banadykov KD, Lyutenko ER, Alibekova AI, et al. Sovremennye aspekty toksicheskogo dejstviya hlora. *Tverskoj medicinskij zhurnal*. 2016;(2):21–22. (In Russ.)

8. Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. St. Petersburg: Folio, 2008. (In Russ.)

9. Chuchalin AG. Biologicheskie markery pri respiratornyh zabolevaniyah. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;86(3):4–13. (In Russ.)

10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, dated 22 September 2010. (In Russ.)

11. Beck G. Etude cyto-bactériologique quantitative de l'expectoration chez le bronchiteux chronique. *Revue française des maladies respiratoires*. 1980;8(5):357–366. (In Fr.)

12. Davidjuk OV, Docenko AM, Kosolapov DA. Ponjatie i provedenie probit-analiza pri reshenii zadach kolichestvennoj ocenki riska

avarij. *Bezopasnost' truda v promyshlennosti*. 2009;4:48–51. (In Russ.)

13. Pugach VA, Tyunin MA, Vlasov TD, et al. Biomarkery ostrogo respiratornogo distress-sindroma: problemy i perspektivy ih primeneniya. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019;16(4):38–46. (In Russ.)

14. Serebrennikova SN, Seminskij IZh. Rol' citokinov v vospalitel'nom processe (soobshchenie 1). *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008;81(6):5–8. (In Russ.)

15. Chuchalin AG. Pulmonary oedema: physiology of lung circulation, pathophysiology of pulmonary oedema. *Russian pulmonology journal*. 2005;(21):1374–1382. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-4-9-18

16. Rodionov GG, Hurcilava OG, Pluzhnikov NN, et al. *Oksidativnyj stress i vospalenie: patogeneticheskoe partnerstvo*. Saint Petersburg: Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.I. Mechnikova, 2012. 340 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*Потапов Петр Кириллович, адъюнкт;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Толкач Павел Геннадьевич, кандидат медицинских наук.

Роговская Надежда Юрьевна, научный сотрудник.

Бабakov Владимир Николаевич, кандидат биологических наук.

Башарин Вадим Александрович, доктор медицинских наук, профессор.

AUTHORS INFO

*Potapov Pyotr K. adjunct;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Tolkach Pavel G., candidate of medical sciences.

Rogovskaya Nadezhda Yu., researcher.

Babakov Vladimir N., candidate of biological sciences.

Basharin Vadim A., doctor of medical sciences, professor.