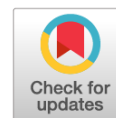


DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Научная статья



# Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте

В.В. Салухов, Н.И. Волошин, М.И. Шперлинг

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

**Актуальность.** При изучении новых и эффективных методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома особое место занимает иммуногенная модель повреждения легких. На сегодняшний день актуальным является поиск оптимальной стратегии и режима применения глюкокортикоидов при развитии острого респираторного дистресс-синдрома.

**Цель исследования** — оценка эффективности применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами на экспериментальной модели острого липополисахарид-индуцированного повреждения легких.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 100 беспородных крысах-самцах. Острое повреждение легких моделировали посредством экспериментальной модели прямого острого повреждения легких методом однократного интратрахеального введения липополисахарида клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* («Sigma-Aldrich») в дозе ЛД50 (20 мг/кг). Все животные были разделены на группы (по 20 каждая): 1 — интактные крысы; 2 — контрольная группа (липополисахарид + физиологический раствор); 3 — липополисахарид + дексаметазон 0,52 мг/кг (малые дозы); 4 — липополисахарид + дексаметазон 1,71 мг/кг (средние дозы); 5 — липополисахарид + дексаметазон 8 мг/кг (высокие дозы). Препараты вводили внутривентриально один раз в день в течение 3 сут. Дозы дексаметазона рассчитывались по методу межвидового переноса доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела.

**Результаты исследования.** Установлено, что экспериментальная модель на основе эндотрахеального введения *S. enterica* приводит к развитию летальности от легочных причин. По данным проведенного доклинического исследования установлена лучшая эффективность системного применения малых доз дексаметазона (0,52 мг/кг) по сравнению с более высокими дозами (1,71 мг/кг, 8 мг/кг) при лечении острого липополисахарид-индуцированного повреждения легких.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды; дексаметазон; доклиническое исследование; иммуногенная модель повреждения легких; липополисахарид; острое повреждение легких; острый респираторный дистресс-синдром.

## Как цитировать:

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: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Research Article

# Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment

Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin, Maxim I. Shperling

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** When studying new and effective methods of treating acute respiratory distress syndrome, an immunogenic model of lung injury occupies a special place. To date, the search for the optimal strategy and regimen for the use of glucocorticoids in the development of acute respiratory distress syndrome is relevant.

**AIM:** The article evaluates the effectiveness of various schemes of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in an experimental model of acute LPS-induced lung injury.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 100 outbred male rats. Acute lung injury was modeled using an experimental model of direct acute lung injury by a single intratracheal injection of lipopolysaccharide (LPS) from the cell wall of the bacterium *Salmonella enterica* (Sigma-Aldrich) at a dose of LD50 (20 mg/kg). All animals were divided into groups (20 each): 1 — intact rats; 2 — control group (LPS + saline); 3 — LPS + dexamethasone 0.52 mg/kg (small doses); 4 — LPS + dexamethasone 1.71 mg/kg (average doses); 5 — LPS + dexamethasone 8 mg/kg (high doses). The drugs were administered intraperitoneally once a day for 3 days. Dexamethasone doses were calculated using the interspecies dose transfer method using a factor that takes into account differences in body surface area.

**RESULTS:** It has been established that an experimental model based on the endotracheal administration of *S. enterica* leads to the development of mortality from pulmonary causes. According to a preclinical study, the systemic use of low doses of dexamethasone (0.52 mg/kg) was found to be better than higher doses (1.71 mg/kg, 8 mg/kg) in the treatment of acute LPS-induced lung injury.

**Keywords:** acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; dexamethasone; glucocorticoids; immunogenic model of lung injury; lipopolysaccharide; preclinical study.

**To cite this article:**

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. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Received: 09.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Для поиска новых и эффективных методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) особое место занимает иммуногенная модель повреждения легких [1, 2]. Наиболее изученными моделями иммуногенного ОРДС являются модели с эндотрахеальным введением липополисахарида (ЛПС). Введение эндотоксина (ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий), обладающего высокой иммуно- и пирогенностью, способно вызвать как местные (массивная инфильтрация нейтрофилов в легкие, микротромбоз, интерстициальный и альвеолярный отек, гибель альвеолярных эпителиальных клеток и активация макрофагов), так и системные (избыточная продукция цитокинов и хемокинов, эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции) патологические процессы [3–5]. На сегодняшний день являются доказанными системный противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты глюкокортикоидов при различных иммуновоспалительных заболеваниях, в т. ч. при ОРДС, однако нерешенным вопросом остается выбор оптимальной дозы и режима их применения [1, 6, 7].

*Цель исследования* — оценить эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами на экспериментальной модели острого ЛПС-индуцированного повреждения легких.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Доклиническое исследование проведено на 100 беспородных крысах-самцах. Острое повреждение легких моделировали посредством экспериментальной модели прямого острого повреждения легких методом однократного интратрахеального введения ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* («Sigma-Aldrich») в дозе ЛД<sub>50</sub> (20 мг/кг) [4]. Все животные были разделены на группы (по 20 каждая): 1 — интактные крысы; 2 — контрольная группа (ЛПС + физиологический раствор); 3 — ЛПС + дексаметазон 0,52 мг/кг (малые дозы); 4 — ЛПС + дексаметазон 1,71 мг/кг (средние дозы); 5 — ЛПС + дексаметазон 8 мг/кг (высокие дозы). Препараты вводили внутривентриально один раз в день в течение 3 сут.

Дозы дексаметазона рассчитывались по методу межвидового переноса доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела [8]. В ходе эксперимента оценивали выживаемость, лабораторные, клинические параметры (гиподинамия, синопность конечностей, тахипноэ, диспноэ), температуру и массу тела животных. Также рассчитывали массовый коэффициент легких (отношение массы легочного комплекса к массе животного) [4].

**Статистический анализ.** Для проверки гипотез, представленных в данной работе, была создана электронная база данных, полученных в результате эксперимента, с использованием программ Microsoft Office 365 Excel и с последующей статистической обработкой результатов в среде статистической программы Graph Pad Prism 8.0. Результаты исследования приведены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — *Me* [Q1; Q3]. При сравнении медианы и относительных величин частоты показателей групп, имеющих нормальное распределение, использовался критерий Краскела–Уоллиса с проведением последующего апостериорного попарного сравнения с помощью теста Данна с учетом поправки Бонферрони. Статистически значимым различием показателей считался уровень значимости  $p < 0,05$ . Связь между качественными показателями, на двух уровнях каждый, оценивалась посредством построения четырехпольных таблиц сопряженности и расчета на их основе критерия  $\chi^2$  Пирсона, а при числе наблюдений на ячейке четырехпольной таблицы меньше 5 использовался точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 2 (группа контроля) наблюдается статистически значимое увеличение массового коэффициента легких после интратрахеального введения ЛПС в дозе 20 мг/кг по сравнению с группой 1 (интактные животные) ( $p < 0,0001$ ). На фоне внутривентриального введения дексаметазона в дозе 0,52 и 8 мг/кг в группах 3 и 5 отмечаются достоверно низкие значения медианы массового коэффициента легких в сравнении со значениями данного показателя в группе контроля ( $p = 0,0016$  и  $p = 0,0003$  соответственно) (табл. 1).

**Таблица 1.** Показатели массового коэффициента легких, 72 ч после лечения в течение 3 сут и их сравнение с группой контроля\*

№ группы	Описание группы	Значение массового коэффициента легких	$p$ (Dunn post-hoc test**)
1	Интактные животные	7,48* [5,7; 8,0]	<0,0001
2	Контроль, ЛПС 20 мг/кг и/т	12,53 [12,02; 14,02]	–
3	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 0,52 мг/кг в/б	8,59* [8,25; 10,56]	0,0016
4	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 1,71 мг/кг в/б	11,84 [9,64; 12,87]	0,5
5	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 8 мг/кг в/б	8,39* [7,51; 9,72]	0,0003

\* — различия статистически значимы относительно значений в группе контроля ( $p < 0,05$ , критерий Краскела–Уоллиса);

\*\* — здесь и дальше — тест апостериорного межгруппового сравнения переменных.

В группе 5 (введение внутривенно 8 мг/кг дексаметазона) наблюдается статистически значимое снижение концентрации натрия в венозной крови в сравнении с группой контроля ( $p = 0,001$ ). В группах 4 и 5 регистрируются достоверно значимые высокие показатели медианы концентрации калия (К) в венозной крови в сравнении с группой контроля ( $p = 0,002$  и  $p = 0,008$ ). Сывороточная концентрация ионизированного кальция (iCa) была достоверно выше в группе 4 (введение внутривенно 1,71 мг/кг дексаметазона) в сравнении с группой контроля. Медиана концентрации глюкозы венозной крови достоверно выше в группах 3–5 в сравнении с группой контроля (табл. 2).

В группах 3–5 на фоне внутривенного введения дексаметазона наблюдались значимые межгрупповые различия по абсолютному количеству и процентному содержанию лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов (табл. 3).

В этих группах (введение дексаметазона) наблюдается статистически значимое увеличение растворимых

фибрин-мономерных комплексов (РФМК) после интратрахеального введения ЛПС в дозе 20 мг/кг по сравнению с данными группы 1 (интактные животные) ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, отражало активацию тромбообразования. При этом следует отметить, что повышение дозы дексаметазона было ассоциировано с более высокими показателями РФМК (табл. 4).

В группах 1, 3–5 в сравнении с группой контроля (2) наблюдались статистически значимые различия между частотой встречаемости таких клинических параметров, как гиподинамия, синюшность конечностей, тахипноэ, диспноэ ( $p < 0,001$ , точный критерий Фишера).

При внутригрупповом сравнении выявлено, что изменения массы тела были статистически значимы во всех испытуемых группах по сравнению с исходными значениями на момент начала эксперимента ( $p < 0,05$ , попарный критерий Уилкоксона). В то же время значимых различий в характере изменения веса между группами не установлено.

**Таблица 2.** Содержание натрия, калия и глюкозы в крови лабораторных животных, 72 ч после лечения в течение 3 сут и их сравнение с группой контроля

№ группы	Описание группы	Показатели			
		Na, ммоль/л	К, ммоль/л	iCa, ммоль/л	глюкоза, ммоль/л
2	Контроль, ЛПС 20 мг/кг и/т	142 [139; 144]	4,3 [3,9; 4,6]	1,45 [1,24; 1,49]	8,55 [7,77; 8,77]
3	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 0,52 мг/кг в/б	140,5 [139,2; 141]	4,6 [4,48; 5,98]	1,44 [1,36; 1,49]	11,17* [9,99; 11,63]
4	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 1,71 мг/кг в/б	140 [139; 141]	4,9* [4,8; 5,6]	1,52* [1,47; 1,53]	12,22* [9,97; 13,72]
5	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 8 мг/кг в/б	137* [136,5; 138,5]	5,0* [4,75; 5,35]	1,43 [1,34; 1,56]	11,44* [10,68; 14,81]
$p$ (критерий Краскелла–Уоллиса)		<0,001	0,0013	0,02	<0,001

\* —  $p < 0,05$ , Dunn post-hoc test.

**Таблица 3.** Показатели клинического анализа крови лабораторных животных

№ группы	Описание группы	Лейкоциты, $10^9/л$	Лимфоциты, $10^9/л$	Моноциты, $10^9/л$	Гранулоциты, $10^9/л$	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $10^9/л$
2	Контроль, ЛПС 20 мг/кг и/т	7,7 [7,2; 10,2]	5,4 [4,6; 5,8]	0,4 [0,3; 0,5]	1,5 [1,3; 1,7]	74 [73; 75]	5 [5; 6]	7,5 [7,4; 7,7]	15,2 [15; 16]	519 [515; 592]
3	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 0,52 мг/кг в/б	6,1 [5,8; 6,8]	1,8* [1,7; 2,1]	0,8 [0,7; 0,9]	3,2* [3,1; 3,8]	32* [29; 36]	13* [11; 14]	7 [7; 7]	15 [15; 16]	548 [504; 599]
4	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 1,71 мг/кг в/б	8 [7; 11]	2* [1; 3]	1* [0,5; 1,5]	5* [4; 6]	22* [20; 30]	12* [11; 15]	7 [7; 8]	15 [15; 17]	511 [444; 568]
5	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 8 мг/кг в/б	8,5 [7,2; 10,1]	2,4* [1,6; 3]	1,3* [1; 1,4]	4,5* [4,1; 6]	30,5* [29; 34]	15,3* [13,3; 15,7]	7,7 [7,3; 7,9]	16,3 [15,5; 16,4]	410* [335; 449]
$p$ (критерий Краскелла–Уоллиса)		<0,001	0,012	0,009	<0,001	<0,001	0,001	0,28	0,19	0,021

\* —  $p < 0,05$ , Dunn post-hoc test.

**Таблица 4.** Содержание РФМК в крови лабораторных животных

№ группы	Описание группы	РФМК, г/л × 10 <sup>2</sup>
1	Интактные животные	6,75 [5,8; 9]
2	Контроль, ЛПС 20 мг/кг и/т	9 [8,9; 10]
3	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 0,52 мг/кг в/б	13* [12; 17]
4	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 1,71 мг/кг в/б	12,5* [10,75; 17,5]
5	ЛПС 20 мг/кг и/т + дексаметазон 8 мг/кг в/б	14,5* [12,5; 18,75]
<i>p</i> (критерий Краскелла–Уоллиса)		<0,001

\* —  $p < 0,001$ , Dunn post-hoc test.

Анализ выживаемости в группах показал, что применение дексаметазона внутрибрюшинно в малых дозах (0,52 и 1,71 мг/кг) один раз в сут в течение 3 сут положительно влияло на выживаемость при остром ЛПС-индуцированном повреждении легких: на 4-е сут в соответствующих группах животных был выявлен только один летальный исход (5 %). В группе крыс, получавших дексаметазон в дозе 8 мг/кг, летальность составила 25 % (5 животных), а в группе контроля — 45 % (9 животных).

Таким образом, индукция острого повреждения легких в эксперименте на лабораторных животных с помощью эндотрахеального введения ЛПС *S. enterica* приводит к развитию ранней летальности (45 %, 9/20), ухудшению клинических, лабораторных и морфологических (массовый коэффициент легких) параметров. К исходу 3-х сут наблюдается статистически значимое снижение массового коэффициента легких у животных, получавших дексаметазон в дозе 0,52 и 8 мг/кг, в сравнении с животными контрольной группы и животными, получавшими 1,71 мг/кг. Применение дексаметазона внутрибрюшинно в малых дозах (0,52 и 1,71 мг/кг) один раз в день в течение 3 сут положительно влияет на выживаемость при остром ЛПС-индуцированном повреждении легких. У животных, получающих дексаметазон, регистрируется более высокий уровень глюкозы, калия, ионизированного кальция, РФМК, что, вероятно, обусловлено побочными эффектами терапии глюкокортикоидами. При этом следует отметить, что повышение дозы дексаметазона было ассоциировано с активацией тромбообразования. Значимых различий по динамике клинических показателей между группами, получающими дексаметазон, не выявлено.

## ВЫВОДЫ

1. Индукция острого легочного повреждения в эксперименте на модели мелких лабораторных животных с помощью эндотрахеального введения ЛПС *S. enterica*

приводит к развитию ранней летальности (45 %, 9/20), ухудшению клинических, лабораторных и морфологических (массовый коэффициент легких) параметров.

2. К исходу 3-х сут наблюдается статистически значимое снижение массового коэффициента легких у животных, получавших дексаметазон в дозе 0,52 и 8 мг/кг, в сравнении с контрольной группы и животными, получающими 1,71 мг/кг дексаметазона.

3. Применение дексаметазона внутрибрюшинно в малых дозах (0,52 и 1,71 мг/кг) один раз в день в течение 3 сут положительно влияет на выживаемость при ЛПС-индуцированном повреждении легких — летальность к исходу 3-х сут составила 5 % (1/20).

4. У животных, получающих дексаметазон, регистрируется более высокий уровень глюкозы, калия, ионизированного кальция, РФМК, что, вероятно, обусловлено побочными эффектами терапии глюкокортикоидами. При этом следует отметить, что повышение дозы дексаметазона было ассоциировано с активацией тромбообразования. Значимых различий по динамике клинических показателей между группами, получающими дексаметазон, не выявлено.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 258 от 21.12.2021).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## 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. Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61, № 1. С. 62–70. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215



3. Звягинцев Д.П., Шперлинг М.И. К вопросу о системности эндотелиальной дисфункции у больных с тяжелым течением COVID-19 и наличием острого респираторного дистресс-синдрома // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 116–121.
4. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // Биомедицина. 2021. Т. 17, № 3. С. 84–89. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89
5. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24, № 2. С. 32–41.

6. Yubero S., Manso M.A., Ramudo L., et al. Dexamethasone down-regulates the inflammatory mediators but fails to reduce the tissue injury in the lung of acute pancreatitis rat models // *Pulmonary pharmacology and therapeutics*. 2012. Vol. 25. No. 4. P. 319–324. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.009
7. Mikolka P., Kosutova P., Kolomaznik M., et al. Effect of different dosages of dexamethasone therapy on lung function and inflammation in an early phase of acute respiratory distress syndrome model // *Physiological research*. 2019. Vol. 68, Suppl 3. P. 253–263. DOI: 10.33549/physiolres.934364
8. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020. Т. 10, № 1. С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

## 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. Gritsan AI, Yaroshetskiy AI, Vlasenko AV, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome. FAR's clinical guidelines. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(1):62–70. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
3. Zvyagintsev DP, Shperling MI. On the issue of systemic endothelial dysfunction in patients with severe COVID-19 and the presence of acute respiratory distress syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1–3):116–121. (In Russ.)
4. Pugach VA, Tyunin MA, Ilinskiy NS, et al. An experimental model of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of lipopolysaccharide from salmonella enterica. *Journal Biomed*. 2021;17(3):84–89. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89
5. Korovin AE, Novitskiy AA, Makarov DA. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical pathophysiology*. 2018;24(2):32–41. (In Russ.)
6. Yubero S, Manso MA, Ramudo L, et al. Dexamethasone down-regulates the inflammatory mediators but fails to reduce the tissue injury in the lung of acute pancreatitis rat models. *Pulmonary pharmacology and therapeutics*. 2012;25(4):319–324. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.009
7. Mikolka P, Kosutova P, Kolomaznik M, et al. Effect of different dosages of dexamethasone therapy on lung function and inflammation in an early phase of acute respiratory distress syndrome model. *Physiological research*. 2019;68(Suppl 3):253–263. DOI: 10.33549/physiolres.934364
8. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Владимирович Салухов**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>;  
Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011;  
e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Никита Игоревич Волошин**, адъюнкт первой кафедры  
(Терапии усовершенствования врачей); eLibrary SPIN: 6061-4342;  
e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

\***Максим Игоревич Шперлинг**, клинический ординатор  
первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей);  
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика  
Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 7658-7348;  
e-mail: mersisaid@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Vladimir V. Salukhov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>;  
Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011;  
e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Nikita I. Voloshin**, M.D., postgraduate student of Therapy of Doctors Improvement Department; eLibrary SPIN: 6061-4342;  
e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

\***Maksim I. Shperling**, M.D., clinical resident of Therapy of Doctors Improvement Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 7658-7348;  
e-mail: mersisaid@yandex.ru