

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ФОРМА ДЕКСАМЕТАЗОНА В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГКИХ

© Куликов О.А.¹, Заборовский А.В.², Юнина Д.В.², Гуревич К.Г.², Тарарина Л.А.², Зайнутдинова К.Р.²,
Агеев В.П.¹, Шляпкина В.И.¹, Пятаев Н.А.¹

¹ **Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева (МГУ им. Н.П. Огарева)**

Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² **Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
(МГМСУ им. А.И. Евдокимова)**

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель: исследование возможности фармакологической коррекции острого повреждения легких аспирационно-го генеза липосомальной формой дексаметазона в эксперименте.

Материалы и методы. Для эксперимента были изготовлены простые липосомы из фосфатидилхолина и холестерина со средним размером 320 ± 50 нм и концентрацией дексаметазона $2,98 \pm 0,02$ мг/мл. В исследовании использованы беспородные белые крысы, которые были разделены на четыре группы по 16 особей. 1-я группа Контроль (без экспериментальной терапии), 2-я группа – Опыт 1, где внутривенно однократно вводился раствор дексаметазона в дозе 6 мг/кг, 3-я группа – Опыт 2, где внутривенно однократно вводили комбинацию раствора дексаметазона (6 мг/кг) и гипертонического (7,5%) раствора NaCl, 4-я группа – Опыт 3, где внутривенно однократно вводили липосомы с дексаметазоном (6 мг/кг) в гипертоническом (7,5%) растворе NaCl. Анализировались основные функциональные показатели животных (частота сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение гемоглобина кислородом, парциальное давление кислорода крови и частота дыхания). Анализ функциональных показателей проводили до моделирования острого повреждения легких и спустя 5 мин, 1, 4, 24 часа и 6 суток. В конце эксперимента (6-й день) производили оценку степени легочного отека и гистологических признаков острого повреждения легких. Оценка морфологии производили количественно в каждой группе.

Результаты. В исследовании было установлено, что липосомальный дексаметазон в гипертоническом растворе NaCl при внутривенном введении эффективнее, чем водный раствор дексаметазона, корректирует функциональные нарушения при остром повреждении легких. Сочетание гипертонического раствора хлорида натрия с дексаметазоном более выражено повышает артериальное давление снижает степень легочного отека. При аспирации ацидин-пепсина липосомальный дексаметазон в гипертоническом растворе NaCl наиболее эффективно повышал выживаемость животных.

Заключение. В сравнении с дексаметазоном в гипертоническом растворе NaCl липосомальный дексаметазон эффективнее повышает выживаемость животных и защищает ткань легких от аспирационного повреждения ацидин-пепсином.

Ключевые слова: дексаметазон; липосомы; острое повреждение легких; ацидин-пепсин; гипертонический раствор хлорида натрия.

Куликов Олег Александрович – д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии Медицинского института, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD: 0000-0002-0739-3981. E-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Юнина Дина Владимировна – преподаватель кафедры фармакологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-8901-9557. E-mail: yuninadina@gmail.com

Гуревич Константин Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. кафедрой «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-7603-6064. E-mail: kgurevich@mail.ru

Тарарина Лариса Анатольевна – ст. преподаватель кафедры фармакологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-8006-698X. E-mail: 79104906528@yandex.ru

Зайнутдинова Карина Рустемовна – студентка, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-7407-9733. E-mail: zainutdinova.kamila.rustemovna@yandex.ru

Агеев Валентин Павлович – мл. науч. сотрудник лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD: 0000-0001-5152-5358. E-mail: valeageev@yandex.ru

Шляпкина Василиса Игоревна – аспирант, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD: 0000-0002-5248-0136. E-mail: shlyapkina.98@mail.ru

Пятаев Николай Анатольевич – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Медицинского института, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Острое повреждение легких (ОПЛ) и его крайняя форма – острый респираторный дис-

тесс-синдром (ОРДС) – распространенное заболевание дыхательной системы, имеющее тяже-

лое течение и сопровождающееся высокой летальностью. Присоединение ОРДС к респираторным вирусным инфекциям увеличивает летальность с 13 до 50% [13], а к аспирационной пневмонии – с 10 до 80% [1].

Этиологически под понятие ОПЛ подпадает острая дыхательная недостаточность, вызванная пятью причинами:

- 1) аспирацией желудочного содержимого,
- 2) распространенной легочной инфекцией (бактериальной, вирусной, *Pneumocystis*),
- 3) утоплением,
- 4) ингаляцией токсических веществ,
- 5) ушибом легкого [3].

Наиболее ранними препаратами, предложенными для лечения этой патологии, были глюкокортикостероиды. Глюкокортикостероиды подавляют выброс цитокинов, блокируют аутоиммунное повреждение легких и стабилизируют клеточные мембраны. Кортикостероиды предлагаются в высоких дозах на короткий период для профилактики развития ОПЛ, ОРДС, и для предотвращения развития фиброза легких [10].

Фармакологическими предпосылками использования липосом для терапии ОПЛ/ОРДС является преимущественное накопление их в легочной ткани. Так, например, в исследовании X. Chen et al. (2013) показано в 5 раз более высокое накопление дексаметазона в легких при его внутривенном введении в липосомальной форме по сравнению с обычным раствором той же концентрации [7]. При изучении распределения липосом в легких, имеющих повреждение, отмечено их различное накопление в здоровых и пораженных участках из-за различной интенсивности кровотока и повреждений капилляров [6]. Значительное влияние на накопление липосом в легких оказывает их размер и продолжительность циркуляции. Чем дольше липосомы имеют возможность циркулировать в кровотоке, тем больше они накапливаются в легких [13]. Эти данные свидетельствуют о том что липосомы являются весьма перспективным средством для борьбы с ОПЛ, а изучение эффективности липосомальных форм глюкокортикостероидов при данной патологии является весьма актуальной задачей.

Цель исследования – изучить возможность фармакологической коррекции острого повреждения легких аспирационного генеза липосомальной формой дексаметазона в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез липосомальной формы дексаметазона. Липосомы синтезировали методом гидратации

тонких липидных пленок. На первом этапе получали тонкую липидную пленку для формирования оболочек липосом. Основными компонентами оболочек были фосфатидилхолин и холестерол (в соотношении 100:1). Их растворяли в хлороформе, который в последующем выпаривали на ротонном испарителе для получения липидной пленки. После образования пленки ее гидратировали 6,15 мл раствора дексаметазона (KRKA, Словения, 4 мг/мл) в 7,5% растворе NaCl в результате чего получали суспензию мультиламеллярных липосом [4]. Последнюю экстрагировали через поликарбонатный фильтр с диаметром пор 400 нм. Очистку липосом от не включившегося препарата осуществляли с помощью ультрафильтрации. После очистки ультрафильтрацией, густую дисперсию липосом доводили до объема 5 мл 7,5% раствором NaCl. Концентрацию дексаметазона в липосомах определяли спектрофотометрически при $\lambda = 241$ нм. Определение размерных характеристик липосомальных наносфер проводили методом фотонной корреляционной спектроскопии.

Моделирование острого повреждения легких и анестезия. Для эксперимента использовались белые нелинейные крысы обоего пола массой 220-300 г (питомник «Столбовая», ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН). ОПЛ моделировали путем введения в трахею 0,03 мл раствора ацидин-пепсина. Объем введения дозировался с помощью лабораторной пипетки. Для приготовления раствора использовали препарат ацидин-пепсин в таблетках, содержащих бетаина гидрохлорид 200 мг и пепсин 50 мг (Белмедпрепараты, Республика Беларусь) [5]. Раствор ацидин-пепсина готовили путем растворения одной таблетки в 0,5 мл физиологического раствора. При моделировании ОПЛ производили разрез на шее крысы около 5 мм в проекции доступа к трахее, выше щитовидной железы и устанавливали в трахею катетер 18G. Катетер заполнялся раствором ацидин-пепсина, производилось его введение в трахею, катетер извлекали и ушивали место разреза. Для профилактики рефлексной остановки дыхания использовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с параметрами: частота дыхания – 60 в минуту, дыхательный объем 5 мл/кг массы животного. Вентиляция животных начинали сразу после введения ацидин-пепсина и продолжали 1-2 минуты до появления самостоятельного дыхания. Хирургические манипуляции с животными, включая эвтаназию, осуществляли под инъекционным наркозом (рометар 8 мг/кг + золетил 20 мг/кг). Средство для наркоза вводили за 20 минут до моделирования ОПЛ в дозе, исходя из массы тела животного. Наркоз пролонгировали путем введения 25% от

первоначальной дозы спустя 1,5 часа после первого введения. Все внутривенные инъекции, включая наркоз производили в боковую вену хвоста. Эксперимент проводился в соответствии с правилами работы с животными, сформулированными в директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Всем животным после моделирования ОПЛ и окончания регистрации функциональных показателей с целью профилактики инфекционных осложнений вводили цефтриаксон (порошок во флаконах, 1 г, ОАО «Биосинтез», Россия) в дозе 200 мг/кг внутримышечно в область бедра 1 раз в сутки в течение 6 дней (для базовой поддержки при повреждении легких [8]). Антибиотик предварительно растворяли в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Объем внутримышечной инъекции варьировал в зависимости от массы животного, составив около 0,25 мл. Было сформировано 4 экспериментальные группы по 16 особей в каждой: контроль, где животные не получали терапии для коррекции ОПЛ; опыт 1 (Декс), где животные получали однократную в/в инъекцию раствора дексаметазона; опыт 2 (Декс-ГРХН), представляющий в/в однократное введение гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия (ГРХН) в объеме 2 мл/кг и раствора дексаметазона; опыт 3 (Липо-Декс-ГРХН) представлял собой введение липосомальной формы дексаметазона в ГРХН. Липосомальная форма дексаметазона вводилась в/в в объеме, зависящем от массы животного. Во всех группах с применением дексаметазона его доза составила 6 мг/кг.

Функциональные показатели и расчет выживаемости. Регистрацию физиологических параметров у крыс производили при помощи аппарата Biorac MP 150, BIOPAC Systems, Inc. (США). У животных оценивали показатели внешнего дыхания: сатурацию гемоглобина (SpO_2); частоту дыхания (ЧД); показатели сердечно-сосудистой системы: частоту сердечных сокращений (ЧСС); артериальное давление (АД): систолическое и диастолическое (САД, ДАД). Сатурацию гемоглобина определяли с помощью пульсоксиметрического датчика, ЧД определяли по данным спирограммы, ЧСС анализировали исходя из данных ЭКГ, а артериальное давление определялось неинвазивным методом на хвосте с помощью манжетки. Функциональные показатели во всех экспериментальных группах регистрировали до моделирования ОПЛ (исходно), через 5 минут после аспирации, далее через 1, 4, 24 часа и на 6-е сутки после моделирования ОПЛ. Для оценки эффективности сравниваемых методов терапии определяли процент выжив-

ших животных (выживаемость) по формуле $(Xв/Xо) \times 100\%$, где Xв – количество выживших животных на 6-е сутки эксперимента, Xо – количество животных в группе.

Морфологические исследования. Анализ степени легочного отека производили после забоя животных на 6-е сутки эксперимента. Животным под наркозом осуществляли одномоментную перерезку сонных артерий без травматизации трахеи [2]. У животных извлекались легкие и взвешивались с последующим определением степени легочного отека – легочного коэффициента (ЛК). ЛК рассчитывали по формуле: $ЛК = (m_{легких} / m_{животного}) \times 1000$.

Для гистологического исследования легкие фиксировали в растворе 10% формалина. Препараты заливали в парафин и изготавливали срезы (5 мкм толщиной) на роторном микротоме PFM Rotary 3003. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты просматривали в световой микроскоп Nikon Eclipse NI-SS при увеличении $\times 100$ и $\times 400$. Для количественной оценки гистологической картины готовили по пять срезов с каждой доли легкого различной глубины. Степень повреждения легких оценивали количественно по наличию и выраженности трех групп морфологических признаков: 1) присутствие внутри альвеол фибрина или гиалиновых мембран (ГМ), 2) наличие клеток крови в просвете альвеол и очагов некроза альвеолярных септ, 3) инфильтрация гранулоцитарными и моноцитарными клетками различной локализации [9]. Каждой группе признаков присваивался балл от 0 до 3 в соответствии со степенью выраженности (0 – признак отсутствует, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – максимально выраженные изменения) [9, 11]. Для оценки степени повреждения каждой из долей легкого использовался гистологический срез, характеризующийся максимальными признаками повреждения. Если на разных гистологических срезах степень повреждения была одинаковая, для последующего анализа отбирался первый полученный срез, в остальных случаях для анализа отбирался гистологический срез с максимальными признаками повреждения. Для каждого животного в группе определяли сумму баллов каждого признака во всех 5 легочных долях, так что максимальный балл мог составить 15.

Статистический анализ. Значения результатов измерений, относящихся к количественным данным, представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего. Выявление различий количественных результатов между исследуемыми группами для двух независимых выборок проведено с использованием

t-теста Стьюдента при параметрическом характере распределения или U-теста Манна-Уитни при характере распределения, отличном от параметрического. Выявление различий количественных результатов для зависимых выборок проведено с помощью t-теста Стьюдента для двух зависимых выборок (параметрическое распределение), теста Вилкоксона (непараметрическое распределение). При сравнении множества выборок применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения независимых категориальных данных использован тест Фишера. Для всех статистических процедур в данном исследовании уровень значимости p был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Размер полученных липосомальных везикул составил 320 ± 50 нм (рис. 1). Концентрация дексаметазона в очищенной липосомальной дисперсии составила $2,98 \pm 0,02$ мг/мл; эффективность включения дексаметазона в липосомы: $74,5 \pm 0,4\%$; соотношение дексаметазона и лецитина очищенных липосом: 0,06.

Для лучшего понимания преимуществ применения дексаметазона в виде липосомальной лекарственной формы, обладающей высокой осмолярностью среды за счет содержания ГРХН, нами была применена терапия сравнения, включавшая растворенную форму дексаметазона в комбинации с ГРХН.

Через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина ЧСС крыс в группе Липо-Декс-ГРХН достоверно снижалась (табл. 1). В группе,

где вводили последовательно дексаметазон и ГРХН, ЧСС также достоверно снижалась после моделирования патологии.

Спустя 1 час после в/в введения Липо-Декс-ГРХН ЧСС возросла до величины здоровых животных. В дальнейшем ЧСС у крыс группы Липо-Декс-ГРХН была достоверно выше, чем через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина (табл. 1).

Через 1 и 4 часа после внутривенного введения Декс-ГРХН ЧСС крыс не отличалась от исходного показателя здоровых особей. В этих временных точках ЧСС была сопоставима со значением через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина.

В группе Липо-Декс-ГРХН через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина САД было на 29% меньше исходного значения. Через 1 час после введения Липо-Декс-ГРХН САД оставалось достоверно ниже исходного значения, а через 4 и 24 часа после в/в введения Липо-Декс-ГРХН САД достоверно не отличалось от исходного значения (табл. 1). При этом через 24 часа САД имело достоверно более высокое значение, чем через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина.

ДАД в результате моделирования аспирационного ОПЛ снижалось в группе с Липо-Декс-ГРХН на 26% (табл. 1; $p < 0,05$). Спустя 1 час после введения лекарств оставалось сниженным, а через 4 часа ДАД имело тенденцию к повышению и уже не отличалось достоверно от исходного значения. Через 24 часа ДАД в группе Липо-Декс-ГРХН соотносилось с таковым у животных исходно, до моделирования патологии.

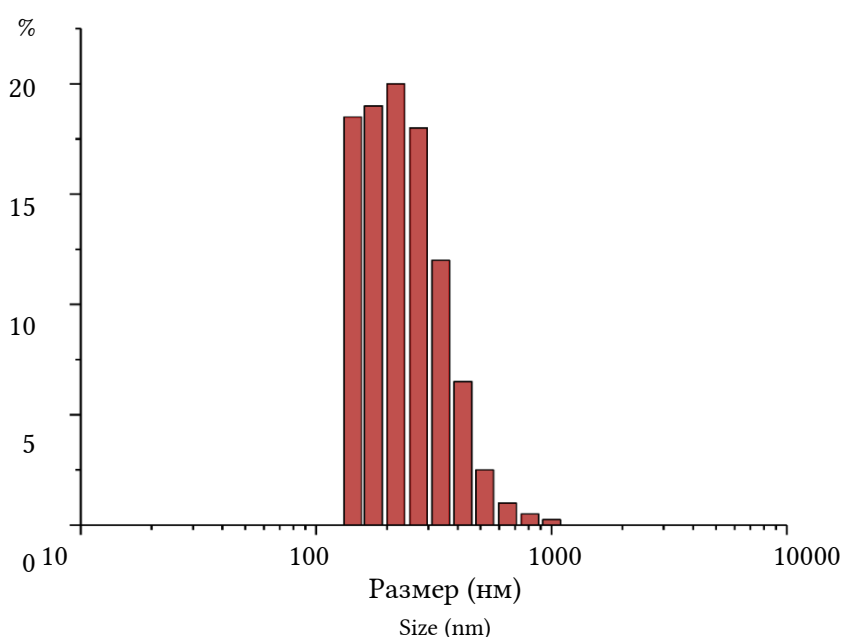


Рис. 1. Распределение липосом с дексаметазоном по диаметру (показатели наносайзера NANO-flex).

Fig. 1. Distribution of liposomes with dexamethasone according to diameter (parameters of the nanosizer NANO-flex).

Таблица 1

Table 1

Влияние липосомального дексаметазона и терапии сравнения на основные функциональные показатели дыхания и сердечно-сосудистой системы крыс при моделировании аспирационного повреждения легких (M±SE)

Influence of liposomal dexamethasone and comparison therapy on the main functional parameters of respiration and cardiovascular system in rats when modeling aspiration lung injury (M±SE)

Экспериментальные группы и исследуемые показатели Experimental groups and studied indicators		Значения показателей на различных временных точках Indicator values at different time points					
		Исходно initially	ОПЛ 5 мин ALI 5min	1 час 1 hour	4 часа 4 hours	24 часа 24 hours	6 суток 6 days
Контроль Control	SpO ₂ , %	96±2	78±1 ^a	81±2 ^a	79±2 ^a	82±2 ^a	87±2
	pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	84±2	73±1 ^a	80±2	114±2 ^a	99±2 ^a	79±2
	ЧД, 1/мин RR, 1 / min	83±6	70±10	79±8	114±9 ^a	104±7 ^a	82±7
	ЧСС, 1/мин HR, bpm	353±15	400±23	284±16 ^a	225±11 ^a	364±20	329±21
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	136±6	97±8 ^a	93±7 ^a	89±7 ^a	123±6	132±11
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	98±7	56±7 ^a	68±7 ^a	60±5 ^a	92±5	103±10
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	98±7	56±7 ^a	68±7 ^a	60±5 ^a	92±5	103±10
Опыт 1 (Декс) Group 1 (Dex)	SpO ₂ , %	97±3	79±1 ^a	79±1 ^a	82±3 ^a	83±1 ^a	83±2 ^a
	pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	109±2	89±1 ^a	80±1 ^a	104±3	95±2 ^a	71±2 ^a
	ЧД, 1/мин RR, 1 / min	121±10	90±5 ^a	80±9 ^a	104±10	97±16	68±15 ^a
	ЧСС, 1/мин HR, bpm	322±15	412±17 ^a	313±23	270±18 ^a	328±24	328±77
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	141±10	90±11 ^a	103±13 ^a	111±10 ^a	147±19	145±6
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	110±11	67±7 ^a	72±11 ^a	83±7	96±17	102±7
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	110±11	67±7 ^a	72±11 ^a	83±7	96±17	102±7
Опыт 2 (Декс-ГРХН) Group 2 (Dex-HSHS)	SpO ₂ , %	95±1	77±3 ^a	89±2 ^{a,b}	87±2 ^{a,b}	90±1 ^a	86±2 ^a
	pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	64±1	50±2 ^a	58±2 ^{a,b}	74±2 ^{a,b}	75±1 ^a	94±2 ^a
	ЧД, 1/мин RR, 1 / min	65±6	44±7 ^a	57±6	54±6	80±6	80±9
	ЧСС, 1/мин HR, bpm	213±7	143±10 ^a	180±16	177±18	261±13 ^a	240±8 ^a
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	134±6	128±12	129±10 ^b	116±8	139±6	149±8
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	107±8	91±18	101±7 ^b	97±7 ^b	112±5	118±5
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	107±8	91±18	101±7 ^b	97±7 ^b	112±5	118±5
Опыт 3 (Липо-Декс-ГРХН) Group 3 (Lipo-Dex-HSHS)	SpO ₂ , %	95±2	79±4 ^a	90±2 ^b	93±1 ^b	90±1	89±1 ^a
	pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	85±2	75±3 ^a	58±2 ^{a,b}	78±1 ^{a,b}	91±1 ^a	99±1 ^a
	ЧД, 1/мин RR, 1 / min	85±7	75±15	67±6	68±6	88±6	99±5
	ЧСС, 1/мин HR, bpm	214±10	124±16 ^a	222±19	249±20	234±13	261±10 ^a
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	157±9	112±14 ^a	132±5 ^{a,b}	137±10 ^b	148±8	145±12
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	125±7	92±12 ^a	101±7 ^{a,b}	120±6 ^b	124±6	114±7
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	125±7	92±12 ^a	101±7 ^{a,b}	120±6 ^b	124±6	114±7

Примечание: ^a – показатель достоверно отличается от аналогичного на исходном этапе (внутри группы);
^b – исследуемый метод лечения на исследуемом этапе достоверно влияет на данный показатель (по данным непараметрического анализа (ANOVA)).

Note: Dex – dexamethasone; Dex-HSHS – dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; Lipo-Dex-HSHS – liposomal dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; ^a – the indicator significantly differs from that at the initial stage (within the group); ^b – the investigated method of treatment at the investigated stage significantly affects this indicator (according to the data of non-parametric analysis (ANOVA)).

В группе Декс-ГРХН после аспирации ацидин-пепсина не наблюдалось достоверной депрессии САД относительно исходного значения (табл. 1). Достоверных изменения САД не отмечалось и после в/в введения Декс-ГРХН, так оно изначально не было снижено. Аналогичная ситуация наблюдалась с ДАД после введения Декс-ГРХН, где тоже не было зафиксировано достоверных изменений.

В результате аспирации ацидин-пепсина в контрольной группе снижение сатурации гемоглобина составило 23% от исходного (табл. 1). Глубокое снижение было в группе с дексаметазоном, где аспирация вызвала депрессию pO_2 на 34%, снижение сатурации при этом составляло 13%. Через 1 час после аспирации ацидин-пепсина, при отсутствии лечения сатурация гемоглобина была достоверно ниже, чем исходно в контрольной группе (табл. 1). В группе с введением дексаметазона через 1 час сатурация гемоглобина также была достоверно ниже, чем до аспирации у здоровых животных. После моделирования ОПЛ сатурация гемоглобина в группе с Липо-Декс-ГРХН достоверно снизилась. Далее, через 1 час и 4 часа сатурация была достоверно выше, чем после аспирации и до введения Липо-Декс-ГРХН. Применение Декс-ГРХН также способствовало коррекции SpO_2 до нормального уровня. В этой группе исходная сатурация через 5 минут после аспирации ацидин-пепсина снизилась на 13%. После внутривенного введения Декс-ГРХН SpO_2 достоверно выросла для точки 1 и 4 часа, но при сравнении спустя 4 часа после в/в введения Липо-Декс-ГРХН SpO_2 была достоверно больше, чем в это же время, но после введения Декс-ГРХН (табл. 1).

В контрольной группе через 4 и 24 часа можно было наблюдать увеличение частоты дыхания, как результат реакции на нарастающую гипоксию. При монотерапии дексаметазоном ЧД после некоторой депрессии достоверно не менялась и была в нормальном диапазоне на точках 4 и 24 часа. Частота дыхания в группе Липо-Декс-ГРХН в результате аспирации достоверно не изменилась (табл. 1), через 1, 4 и 24 часа соответственно – тоже. При использовании терапии сравнения Декс-ГРХН спустя 5 минут после аспирации ацидин-пепсина ЧД достоверно снижалась, но в последующем (через 1 и 4 часа) не имела значимых различий с таковой после аспирации. Через 24 часа после начала лечения в группе Декс-ГРХН ЧД была в 2 раза выше, чем после моделирования патологии (табл. 1). Исходные значения ЧД опыта 2 и 3 достоверно не отличались, а через 24 часа после проведения терапии ЧД в группе после введения Липо-Декс-ГРХН превышала таковую после применения Декс-ГРХН.

Функциональные показатели на 6-е сутки наблюдения за животными после введения исследуемых средств, имели достоверные отличия от исходно зафиксированных. В опыте 1 оксигенация крови на 6-е сутки заметно была ниже, чем исходная до развития ОПЛ. ЧД на 6-е сутки для группы Декс-ГРХН была больше на 81,4%, чем через 5 минут после моделирования ОПЛ. SpO_2 в группе, где применяли гипертонические липосомы с дексаметазоном, была выше на 11,6%, чем сатурация Hb через 5 мин после аспирации.

Так в группе, где использовали гипертонические липосомы с дексаметазоном ЧСС была больше, чем через 5 минут после развития ОПЛ, и больше исходной (на 111 и 23% соответственно) (табл. 1). ЧСС на 6-е сутки в группе Декс-ГРХН превышала исходную на 12%. ЧСС в данной группе на 68% превышала ЧСС до введения лекарственных средств после моделирования ОПЛ.

Патоанатомические изменения в легких при ОПЛ определяют исход заболевания. Поэтому диагностика этих изменений имеет решающее значение в оценке эффективности методов терапевтического воздействия на данный патологический процесс. Играть роль как внешние признаки, которые можно обнаружить при исследовании макропрепаратов легких, так и внутренние признаки, в частности признаки нарушения микроархитектоники ткани легких, которые можно исследовать с помощью гистологии.

Лимитирующими синдромами при ОПЛ являются воспаление и отек. Отек легких может быть выражен количественно. Отек отражает при ОПЛ степень нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера и является наиболее трудно корригируемым признаком ОПЛ и ОРДС, определяющим степень гипоксии и в конечном итоге выживаемость. Поэтому исследование данного признака патологии является важнейшим при патоанатомической оценке степени тяжести ОПЛ.

Исследование микроструктуры ткани легких способно раскрыть механизм патогенеза патологического процесса, позволить судить о механизме действия терапевтических средств и о степени их эффективности.

При исследовании влияния лекарств на степень тяжести течения ОПЛ необходим комплексный подход. Необходимо принимать во внимание совокупность макро- и микроскопических признаков ОПЛ, оцененных количественно.

Исследование гистологии легких в контрольной группе показало, что на 6-е сутки в легких крыс наблюдались очаги кровоизлия-

ний. В очагах имелись признаки организации и развития соединительной ткани в виде волокон и мононуклеаров сгруппированных и опутанных волокнами. В альвеолах и местах разрывов альвеол было большое количество фибриновых сгустков и эритроцитов. Наблюдались множественные очаги ателектазов. Таким образом, на 6-е сутки в легких крыс контрольной группы микроскопические признаки ОПЛ имели самые высокие баллы. Выраженность отека, наличие фибрина и гиалиновых мембран на микропрепаратах после аспирации ацидин-пепсина имели среднюю сумму баллов $12,8 \pm 1,4$ (рис. 2). Очаги геморрагий и некроза для группы Контроль оценивали на $13,7 \pm 0,8$ балла, лейкоцитарную инфильтрацию – на $13,1 \pm 0,9$.

Очаги некроза при диагностике макропрепаратов легких у крыс, получивших после аспирации ацидин-пепсина дексаметазон, встречались реже и не были обширны в отличие от контрольной группы. Абсцессы были более мелкие, но так же как в контрольной группе, встречались сливные в пределах одной доли. Микроскопически картина функционирующей

легочной ткани не изменилась. Хорошо визуализировались массы фибрина, разрывы альвеол, присутствовала очаговая лейкоцитарная инфильтрация, ателектазы, мелкие кровоизлияния. Отдельные альвеолы содержали мононуклеары в виде плотных скоплений – признаки начинающегося фиброза. Явления бронхита и вазоспазма были столь же выражены, что и в контроле. Группа Опыт 1 (Декс) содержала меньшее число баллов по выраженности геморрагических и некротических проявлений ($6,3 \pm 3,0$; $p < 0,05$). По внутриальвеолярным фибриновым структурам имелся ранг, равный $10,1 \pm 2,5$ балла. По лейкоцитарной инфильтрации $12,5 \pm 2,3$ балла (рис. 2).

На 6-е сутки среди выживших крыс из группы с Липо-Декс-ГРХН макро- и микроскопически легкие выглядели без явных признаков ОПЛ. Очаги опеченения сливались с цветом здоровой ткани (границы очагов определялись с трудом. Микроскопически определялись скопления лейкоцитов, прилегающие к артериолам и бронхиолам. Признаки последствий ОПЛ диагностировать было затруднительно.

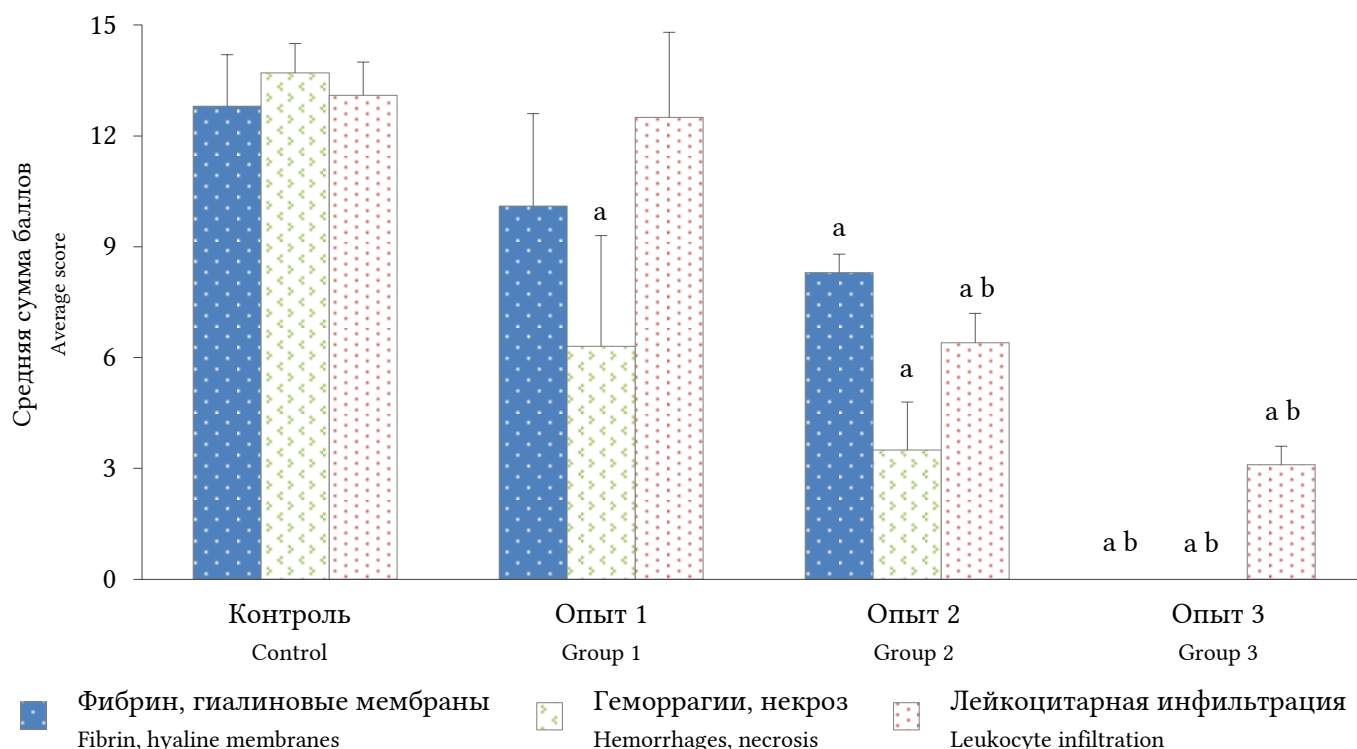


Рис. 2. Гистологические признаки острого повреждения легких, вызванного аспирацией ацидин-пепсина, на фоне различных схем терапии.

Примечание: Опыт 1 – дексаметазон; Опыт 2 – дексаметазон в гипертоническом растворе хлорида натрия; Опыт 3 – липосомальный дексаметазон в гипертоническом растворе хлорида натрия; а – достоверность различий рассчитана по отношению к группе Контроль; b – по отношению к группе Опыт 1.

Fig. 2. Histological signs of acute lung injury caused by acidin-pepsin aspiration against the background of various therapy regimens.

Note: Group 1 – dexamethasone; Group 2 – dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; Group 3 – liposomal dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; a – the significance of differences was calculated in relation to the Control group; b – in relation to the Group 1 (Dex).

Таблица 2

Table 2

Легочный коэффициент и выживаемость крыс на 6-е сутки после аспирации ацидин-пепсина и применения различных схем фармакотерапии (M±SE)

Pulmonary ratio and survival of rats on the 6th day after aspiration of acidine-pepsin and the use of various pharmacotherapy regimens (M±SE)

Показатели Indicators	Экспериментальные группы (n=16) Experimental groups (n=16)			
	Контроль Control	Опыт 1 (Декс) Group 1 (Dex)	Опыт 2 (Декс-ГРХН) Group 2 (Dex-HSHS)	Опыт 3 (Липо-Декс-ГРХН) Group 3 (Lipo-Dex-HSHS)
ЛК (ед.) PR (units)	9.8	11.4	7.5	7.6
Выживаемость (%) Survival (%)	50	62.5	68.8	87.5 ^a

Примечание: Декс – дексаметазон; Декс-ГРХН – дексаметазон в гипертоническом растворе хлорида натрия; Липо-Декс-ГРХН – липосомальный дексаметазон в гипертоническом растворе хлорида натрия; ^a – достоверность различий рассчитана по отношению к группе Контроль; ЛК – легочный коэффициент.

Note: Dex – dexamethasone; Dex-HSHS - dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; Lipo-Dex-HSHS - liposomal dexamethasone in hypertonic sodium chloride solution; a - the significance of differences was calculated in relation to the Control group; PR – pulmonary ratio.

В группе с терапией Декс-ГРХН макропрепараты легких содержали четко видимые очаги уплотнения легочной ткани бурого цвета. Визуализировались мелкие пятна – остатки кровоизлияний, тургор легочной ткани был снижен. Микроскопически сохранялись признаки отека межальвеолярных перегородок. В альвеолах эритроциты отсутствовали, но в отличие от опытной группы в альвеолах были множественные скопления мононуклеарных клеток с пенистой цитоплазмой. Сосуды в состоянии спазма не визуализировались. В просвете бронхов определялся экссудат в виде тяжелой, не содержащий лейкоцитов.

Для группы Декс-ГРХН были характерны достоверно более низкие баллы оценки всех гистологических критериев относительно контрольной группы (рис. 2). При этом наличие фибрина внутри альвеол имело 8,3±0,5 балла, явления некроза и геморрагии – 3,5±1,3 балла. Инфильтрация межальвеолярных перегородок гранулоцитами и моноцитами оценивалась в 6,4±0,8 балла, что достоверно меньше, чем в группах Контроль и Опыт 1 (Декс). Липо-Декс-ГРХН через 6 суток максимально выраженно снижал ранг патоморфологических признаков ОПЛ при микроскопии легких. Количественно лейкоцитарная инфильтрация в группе Липо-Декс-ГРХН имела 3,1±0,5 балла, по другим критериям тяжести ОПЛ в этой группе было 0 баллов.

При аспирации ацидин-пепсина липосомальный дексаметазон в гипертоническом растворе NaCl наиболее эффективно повышал выживаемость животных. В результате эксперимента летальность в сравниваемых группах

наблюдалась только спустя 24 часа после моделирования ОПЛ и последующего введения лекарственных средств. Достоверных различий в доле выживших крыс между группами Опыт 2 и Опыт 3 не было. Однако если статистически сравнить выживаемость в вышеуказанных группах с таковой в группе, где опытное лечение не проводилось (50%), то после введения Липо-Декс-ГРХН выживаемость была достоверно больше, а в группах Опыт 1 (Декс) и Опыт 2 (Декс-ГРХН) достоверно не отличалась (табл. 2).

Высокая выживаемость в группе Липо-Декс-ГРХН соотносится с низкой степенью микроскопических признаков острого повреждения легких и положительной динамикой функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой системы крыс, подвергнутых аспирации ацидин-пепсина. В то же время мы видим соответствие низкой выживаемости в контрольной группе выраженным гистологическим признакам ОПЛ при самостоятельном восстановлении функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой системы у выживших животных.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что липосомальная форма дексаметазона эффективнее защищает citoархитектонику легких от прямого повреждения ацидин-пепсином, чем комбинированная терапия раствором дексаметазона и гипертоническим раствором хлорида натрия.

При экспериментальном остром повреждении легких, вызванном аспирацией ацидин-пепсина, липосомальная форма дексаметазона в гипертоническом растворе хлорида натрия более эффективно, чем раствор дексаметазона и

комбинация дексаметазона с гипертоническим раствором хлорида натрия, повышает выживаемость, восстанавливает функцию сердечно-сосудистой и дыхательной системы крыс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с правилами работы с животными, сформулированными в директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментального исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, 29.03.2019 г., протокол № 73.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Куликов О.А. – разработка концепции и дизайна, проведение эксперимента, анализ и интерпретация данных; Заборовский А.В. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; Юнина Д.В. – анализ и интерпретация данных; подготовка рукописи к публикации; Тарарина Л.А. – анализ и интерпретация данных, проведение эксперимента; Гуревич К.Г. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания окончательное утверждение для публикации рукописи; Зайнутдинова К.Р. – проведение эксперимента; Агеев В.П. – проведение эксперимента; Шляпкина В.И. – проведение эксперимента; Пятаев Н.А. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гриппи М.А. *Патофизиология легких*. Москва: Бином, Санкт-Петербург: Невский диалект, 2001. 318 с. [Grippi M.A. *Pulmonary pathophysiology*. Moscow: Binom, St. Petersburg: Nevskiy dialekt, 2001. 318 p. (in Russ.)]
2. Гущин Я.И., Мужикян А.А. Влияние различных методов эвтаназии на гистологическую картину легких мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(4):96–104 [Gushchin Ya.I., Muzhikyan A.A. Effect of different methods of euthanasia on lung histology of small laboratory animals. *International bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(4):96–104 (in Russ.)]
3. Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю., *Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия*. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2016. 144 с. [Kassil' V.L., Sapicheva Yu.Yu. *Acute respiratory distress syndrome and hypoxemia*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 144 p. (in Russ.)]
4. Куликов О.А. Получение и анализ наносомальной лекарственной формы дексаметазона в гиперосмолярной водной среде. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2017;20(6):24–27 [Kulikov O.A. Production and analysis of the nanosomal drug form of dexamethasone in a hyperosmolar aqueous medium. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2017;20(6):24–27 (in Russ.)]
5. Мороз В.В., Голубев А.М., Марченков Ю.В., Городовикова Ю.А., Зорина Ю.Г., Лысенко Д.В., Сундуков Д.В., Шаман П. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2010;6(3):2–34 [Moroz V.V., Golubev A.M., Marchenkov Yu.V., Gorodovikova Yu.A., Zorina Yu.G., Lysenko D.V., Sundukov D.V., Shaman P. Morphological signs of acute lung injury of varying etiology (experimental study). *General Reanimatology*. 2010;6(3):2–34 (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-3-29
6. Brenner J.S., Kiseleva R.Y., Glassman P.M., Parhiz H., Greineder C.F., Hood E.D., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R. The new frontiers of the targeted interventions in the pulmonary vasculature: precision and safety (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217752329. DOI: 10.1177/2045893217752329
7. Chen X.Y., Wang S.M., Li N., Hu Y., Zhang Y., Xu J.F., Li X., Ren J. et al. Creation of lung-targeted dexamethasone immunoliposome and its therapeutic effect on bleomycin-induced lung injury in rats. *PLoS One*. 2013;8(3):e58275. DOI: 10.1371/journal.pone.0058275
8. Galvão A.M., Galvão J.S., Pereira M.A., Cadena P.G., Magalhães N.S., Fink J.B., de Andrade A.D., Castro C.M. et al. Cationic liposomes containing antioxidants reduces pulmonary injury in experimental model of sepsis: Liposomes antioxidants reduces pulmonary damage. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;(231):55–62. DOI: 10.1016/j.resp.2016.06.001
9. Holms C.A., Otsuki D.A., Kahvegian M., Massoco C.O., Fantoni D.T., Gutierrez P.S., Auler Junior J.O. Effect of hypertonic saline treatment on the inflammatory response after hydrochloric acid-induced lung injury in pigs. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(8):577–583. DOI: 10.6061/clinics/2015(08)08
10. Roch A., Hraiech S., Dizier S., Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20. DOI: 10.1186/2110-5820-3-20
11. Shen W., Gan J., Xu S., Jiang G., Wu H. Penethyclidine hydrochloride attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF-kappaB pathway. *Pharmacol Res*. 2009;60(4):296–302. DOI: 10.1016/j.phrs.2009.04.007
12. Wei Y., Liang J., Zheng X., Pi C., Liu H., Yang H., Zou Y., Ye Y. et al. Lung-targeting drug delivery system of baicalin-loaded nanoliposomes: development, biodistribution in rabbits, and pharmacodynamics

- in nude mice bearing orthotopic human lung cancer.
Int J Nanomedicine. 2016;(12):251–261.
 DOI: 10.2147/IJN.S119895
13. Yoo J.W., Ju S., Lee S.J., Cho M.C., Cho Y.J., Jeong Y.Y., Lee J.D., Kim H.C. Characteristics and

Outcomes of Patients with Pulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome Infected with Influenza versus Other Respiratory Viruses. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019;82(4):328–334.
 DOI: 10.4046/trd.2019.0017

Поступила в редакцию 05.10.2021

Подписана в печать 22.11.2021

Для цитирования: Куликов О.А., Заборовский А.В., Юнина Д.В., Гуревич К.Г., Тарарина Л.А., Зайнутдинова К.Р., Агеев В.П., Шляпкина В.И., Пятаев Н.А. Липосомальная форма дексаметазона в коррекции экспериментального острого повреждения легких. *Человек и его здоровье*. 2021;24(3):39–49. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/05

LIPOSOMAL FORM OF DEXAMETHASONE IN THE CORRECTION OF EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

© Kulikov O.A.¹, Zaborovsky A.V.², Yunina D.V.², Gurevich K.G.², Tararina L.A.², Zainutdinova K.R.², Ageev V.P.¹, Shlyapkina V.I.¹, Pyataev N.A.¹

¹ N.P. Ogarev Mordovia State University (N.P. Ogarev MSU)

68, Bolshevistskaja St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (A.I. Yevdokimov MSMSU)

20, building 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russian Federation

Objective. To investigate the possibility of pharmacological correction of acute lung injury of aspiration genesis with a liposomal form of dexamethasone in experiment.

Materials and methods. For the experiment, simple liposomes were prepared from phosphatidylcholine and cholesterol with an average size of 320±50 nm and a dexamethasone concentration of 2.98±0.02 mg/ml. The study used outbred white rats, divided into four groups of 16 animals. 1st group Control (without experimental therapy), 2nd group – Experiment 1, where a solution of dexamethasone was injected intravenously at a dose of 6 mg/kg, 3rd group – Experiment 2, where an intravenous combination of dexamethasone solution (6 mg/kg) and hypertonic (7.5%) NaCl solution was administered once, and group 4 – Experiment 3, where liposomes with dexamethasone (6 mg/kg) were injected intravenously once in hypertensive (7.5%) NaCl solution. The main functional parameters of the animals (heart rate, blood pressure, saturation of hemoglobin with oxygen, partial pressure of blood oxygen and respiration rate) were subject to analysis. Functional parameters were analyzed before modeling acute lung injury and after 5 min, 1, 4, 24 hours, and 6 days. At the end of the experiment (day 6) the degree of pulmonary edema and histological signs of acute lung injury were assessed. Morphology was assessed quantitatively in each group.

Results. The study found that liposomal dexamethasone in hypertonic NaCl solution, when administered intravenously, was more effective than aqueous dexamethasone solution in correcting functional impairment in acute lung injury. The combination of hypertonic sodium chloride solution with dexamethasone more markedly increases blood pressure and reduces the degree of pulmonary oedema. In acidine pepsin aspiration, liposomal dexamethasone in hypertonic NaCl solution most effectively increased animal survival.

Conclusion. Compared with dexamethasone in hypertonic NaCl solution, liposomal dexamethasone is more effective in increasing animal survival and protecting lung tissue from aspiration damage by acidine pepsin.

Keywords: dexamethasone; liposomes; acute lung injury; acidine-pepsin; hypertonic sodium chloride solution.

Kulikov Oleg A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutical Technology of the Medical Institute, N.P. Ogarev MSU, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0739-3981. E-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru

Zaborovskiy Andrey V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, A.I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru (correspondence author)

Yunina Dina V. – Lecturer of the Department of Pharmacology, A.I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8901-9557. E-mail: yuninadina@gmail.com

Gurevich Konstantin G. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department "Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development", A.I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7603-6064. E-mail: kgurevich@mail.ru

Tararina Larisa A. – Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, A.I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8006-698X. E-mail: 79104906528@yandex.ru

Zainutdinova Kamila R. – Student, A.I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8006-698X. E-mail: zainutdinova.kamila.rustemovna@yandex.ru

Ageev Valentin P. – Junior Researcher of the Laboratory of Pharmacokinetics and Targeted Pharmacotherapy, N.P. Ogarev MSU, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5152-5358. E-mail: valeageev@yandex.ru

Shlyapkina Vasilisa I. – Graduate Student, N.P. Ogarev MSU, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5152-5358. E-mail: shlyapkina.98@mail.ru

Pyataev Nikolay A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with Courses in Valeology, Life Safety and Disaster Medicine of the Medical Institute, N.P. Ogarev MSU, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The experimental study was carried out in accordance with the rules for working with animals as set out in Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. The experimental study was approved by the Local Ethics Committee at the National Research Mordovian State University, 29.03.2019, protocol No. 73.

AUTHORS CONTRIBUTION

Kulikov O.A. – concept and design development, experiment, data analysis and interpretation; Zaborovsky A.V. – concept and design development; analysis and interpretation of data; Yunina D.V. – data analysis and interpretation; preparation of the manuscript for publication; Tararina L.A. – data analysis and interpretation, experiment; Gurevich K.G. – substantiation of the manuscript or critical intellectual content review; final approval for publication of the manuscript; Zainutdinova K.R. – experiment; Ageev V.P. – experiment; Shlyapkina V.I. – experiment; Pyataev N.A. – Substantiation of the manuscript or Critical Intellectual Content Review, final approval for publication of the manuscript.

Received 05.10.2021

Accepted 22.11.2021

For citation: Kulikov O.A., Zaborovsky A.V., Yunina D.V., Gurevich K.G., Tararina L.A., Zainutdinova K.R., Ageev V.P., Shlyapkina V.I., Pyataev N.A. Liposomal form of dexamethasone in the correction of experimental acute lung injury. *Humans and their health.* 2021;24(3):39–49. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/05