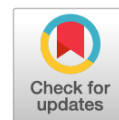


УДК 612.014

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

Кислотно-основной состав крови мышей в динамике токсического отека легких

П.А. Торкунов^{1,5}, А.В. Земляной², С.В. Чепур³, О.В. Торкунова⁴, П.Д. Шабанов⁵¹ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. п. Кузьмолковский, Ленинградская область, Россия;³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Моделирование токсического отека легких с целью исследования эффективности лекарственных препаратов сопряжено со сложностями валидации модели и объективизации критериев эффективности лекарственных средств. Для подтверждения значимости изменений легочных коэффициентов и визуальных изменений ткани легкого часто применяется анализ кислотно-основного состояния и газов крови для объективизации возникающих нарушений газообмена.

Цель — изучение кислотно-основного состава и газов крови мышей в динамике токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением фосгеном.

Методы. Токсический отек легких моделировали путем ингаляционного отравления животных фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LCt_{50} . В крови определяли кислотно-щелочной баланс, парциальное давление кислорода, парциальное давление углекислого газа, содержание общего гемоглобина, оксигемоглобина, карбоксигемоглобина, метгемоглобина, восстановленного (редуцированного) гемоглобина, кислородное насыщение, концентрацию кислорода и кислородную емкость крови, парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови, содержание общего диоксида углерода, содержание истинного и стандартного бикарбоната, актуальный и стандартный избыток оснований, анионную разницу, содержание лактата, содержание ионов натрия, калия, хлора и ионизированного кальция. Измерение проводили с использованием газоанализатора, через 30 мин, 3 и 24 ч после начала опыта.

Результаты. Установлено, что основные сдвиги газового состава и кислотно-щелочного баланса крови наблюдаются через 3 ч после инициации легочного отека и выражаются в снижении кислотно-щелочного баланса, содержания оксигемоглобина и кислородного насыщения крови, а также повышение парциального давления углекислого газа, т. е. обнаруживаются признаки дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза (компенсированного). Показатели кислотно-основного состояния существенные изменения претерпевали лишь через 24 ч наблюдения. В крови животных на фоне нормализации pH происходило повышение содержания истинного бикарбоната, стандартного бикарбоната и общего диоксида углерода. Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови. Исследование содержания электролитов на все сроки наблюдения показало отсутствие каких-либо изменений во всех экспериментальных группах.

Выводы. Эксперименты позволили установить детали, сопровождающие развитие респираторной гипоксии в динамике развития токсического отека легких, и в целом подтверждают формирование дыхательной (респираторной) гипоксии как пускового звена патогенетической цепи, приводящей к драматическим изменениям энергетического метаболизма при отеке.

Ключевые слова: отек легких; фосген; отравление; кислотно-основной состав крови; газы крови.

Как цитировать

Торкунов П.А., Земляной А.В., Чепур С.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Кислотно-основной состав крови мышей в динамике токсического отека легких // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

Acid-base composition of mice blood during the progression of toxic pulmonary edema

Pavel A. Torkunov^{1, 5}, Aleksandr V. Zemlyanoy², Sergei V. Chepur³, Olga V. Torkunova⁴, Petr D. Shabanov⁵

¹ Saint Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical and Biological Agency, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia;

³ State Research and Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Modeling toxic pulmonary edema for the purpose of studying the effectiveness of drugs is associated with difficulties in model validation and objectification of drug effectiveness criteria. To confirm the significance of changes in pulmonary coefficients and visual changes in lung tissue, acid-base balance and blood gas analysis are often used to objectify emerging gas exchange disorders.

AIM: To investigate the acid-base composition and blood gases in mice during the progression of toxic pulmonary edema caused by inhalational phosgene exposure.

MATERIAL AND METHODS: Toxic pulmonary edema was induced by exposing mice to phosgene at a dose corresponding to LC_{50} in an inhalation chamber. Blood samples were analyzed for acid-base balance and gas parameters, including partial oxygen pressure (pO_2), partial carbon dioxide pressure (pCO_2), total hemoglobin (tHb), oxyhemoglobin (O_2Hb), carboxyhemoglobin (COHb), methemoglobin (MetHb), reduced hemoglobin (RHb), oxygen saturation (sO_2), oxygen concentration (O_{2ct}), oxygen capacity (O_{2cap}), partial oxygen pressure at 50 % saturation (P_{50}), total carbon dioxide (tCO_2), true and standard bicarbonate (HCO_3^- , SBC), actual and standard base excess (BE_b , BE_{ect}), anion gap, lactate, and concentrations of sodium, potassium, chloride, and ionized calcium. Measurements were performed using a gas analyzer at 30 minutes, 3 hours, and 24 hours after exposure initiation.

RESULTS: Significant shifts in blood gas composition and acid-base balance were observed 3 hours after pulmonary edema initiation. These included decreased acid-base balance, reduced oxyhemoglobin levels, lowered oxygen saturation, and elevated partial carbon dioxide pressure, indicating respiratory insufficiency and compensated respiratory acidosis. Major changes in acid-base parameters were observed after 24 hours, with normalization of pH accompanied by increases in true and standard bicarbonate levels, as well as total carbon dioxide content. Changes in actual and standard base excess were observed, reflecting a reduction in base deficit. Electrolyte levels remained unchanged in all experimental groups throughout all observation periods.

CONCLUSIONS: The study elucidated the progression of respiratory hypoxia during toxic pulmonary edema and confirmed that respiratory hypoxia serves as a key pathogenic link, leading to significant disruptions in energy metabolism during the progression of pulmonary edema.

Keywords: pulmonary edema; phosgene; poisoning; acid-base composition; blood gases.

To cite this article

Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Chepur SV, Torkunova OV, Shabanov PD. Acid-base composition of mice blood during the progression of toxic pulmonary edema. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):269–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

ВВЕДЕНИЕ

Моделирование токсического отека легких (ТОЛ) с целью исследования эффективности лекарственных препаратов сопряжено со сложностями валидации модели и объективизации критериев эффективности лекарственных средств. Для подтверждения значимости изменений легочных коэффициентов и визуальных изменений ткани легкого применяли анализ кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови для объективизации возникающих нарушений газообмена. ТОЛ приводит к формированию дыхательной недостаточности, заключающейся в нарушении газообмена между альвеолярным воздухом и омывающей альвеолы кровью [1, 2]. Основными патогенетическими звеньями такого процесса считают нарушения вентилиации легких, изменения кровотока в них и затруднение диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану [3–5]. Расстройства внешнего дыхания приводят к изменениям КОС и напряжения газов крови [1, 2, 6, 7], нарушениям кислород-транспортной функции крови и баланса электролитов, выявление и оценка которых в динамике экспериментального токсического отека легких составила цель настоящего исследования, достижение которой будет способствовать валидации экспериментальной модели для фармакологических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных мышках-самцах массой 18–20 г. ТОЛ моделировали путем ингаляционного отравления животных фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LC_{50} [8, 9]. Животных декапитировали, для анализа забирали смешанную кровь. В крови определяли pH, парциальное давление кислорода (pO_2), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), содержание общего гемоглобина (tHb), оксигемоглобина (O_2Hb), карбоксигемоглобина (COHb), метгемоглобина (MetHb), восстановленного (редуцированного) гемоглобина (RHb), кислородное насыщение (sO_2m), концентрацию кислорода (O_2ct) и кислородную емкость крови (O_2cap), парциальное давление кислорода при 50 % насыщении

крови (P_{50}), содержание общего диоксида углерода (tCO_2), содержание истинного (HCO_3) и стандартного бикарбоната (SBC), актуальный (BE_p) и стандартный избыток оснований (BE_{ecf}), анионную разницу (Anion Gap), содержание лактата (Lac), содержание ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , $Ca_{(pH\ 7,4)}^{2+}$.

Измерение проводили с использованием газоанализатора «Synthesis 45» (Instrumentation Laboratory, США), через 30 мин, 3 и 24 ч после начала опыта.

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Проверку на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления статистических различий нескольких групп. Для сравнения только между двумя группами попарно применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела – Уоллеса. Для парного сравнения в этом случае применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования газового состава крови представлены в таблицах 1 и 2. Установлено, что через 30 мин после отравления ни один из исследуемых параметров не изменился по сравнению с показателями интактных животных. Через 3 ч после отравления показатель pH крови, характеризующий КОС и представляющий собой один из самых «жестких» параметров крови, сместился в кислую сторону.

Во всех экспериментальных группах обнаружено достоверное повышение pCO_2 . При нормальных значениях концентраций HCO_3 и SBC (табл. 3), это указывает на развитие респираторного ацидоза, причиной которого может быть альвеолярная гиповентиляция. При этом обнаружено повышение парциального давления кислорода при 50 %

Таблица 1. Газовый состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)

Table 1. Blood gas composition in mice exposed to toxic doses of phosgene (LC_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	pH	pCO_2 , мм рт. ст.	pO_2 , мм рт. ст.	tHb, г/л	O_2Hb , %	COHb, %
Интактные	7,366 $\pm$ 0,024	32,2 $\pm$ 6,2	57,0 $\pm$ 6,0	96,0 $\pm$ 14,0	72,5 $\pm$ 4,8	6,3 $\pm$ 2,0
Отравленные, 30 мин	7,390 $\pm$ 0,013	32,7 $\pm$ 2,5	51,0 $\pm$ 3,0	106,0 $\pm$ 14,0	67,2 $\pm$ 2,7	6,8 $\pm$ 1,6
Отравленные, 3 ч	7,272 $\pm$ 0,068*	42,0 $\pm$ 3,9*	53,0 $\pm$ 14,0	92,0 $\pm$ 30,0	56,6 $\pm$ 9,5*	6,5 $\pm$ 3,0
Интактные	7,246 $\pm$ 0,049	43,3 $\pm$ 6,9	57,0 $\pm$ 8,0	93,0 $\pm$ 12,0	61,4 $\pm$ 8,1	4,7 $\pm$ 1,3
Отравленные, 24 ч	7,262 $\pm$ 0,011	52,2 $\pm$ 7,8	53,0 $\pm$ 6,0	111,0 $\pm$ 5,0	60,5 $\pm$ 10,0	3,4 $\pm$ 1,0

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; pCO_2 — парциальное давление углекислого газа, pO_2 — парциальное давление кислорода, tHb — содержание общего гемоглобина, O_2Hb — содержание оксигемоглобина, COHb — содержание карбоксигемоглобина.
Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; pCO_2 — partial carbon dioxide pressure; pO_2 — partial oxygen pressure; tHb — total hemoglobin content; O_2Hb — oxyhemoglobin content; COHb — carboxyhemoglobin content.

насыщении крови (параметра P_{50}), т. е. сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов, который приводит к облегчению высвобождения кислорода в тканях.

Содержание O_2Hb (см. табл. 1) и sO_2m (см. табл. 2) у таких животных через 3 ч после перенесенного отравления достоверно снижалось, а pCO_2 , (см. табл. 1) достоверно и логично повышалось. Кроме того, у этих животных в крови обнаруживался метгемоглобин, которого не наблюдалось ни у интактных животных, ни у животных через 30 мин после отравления фосгеном. Через 24 ч после отравления наблюдали нормализацию pH и всех измененных до этого параметров. Кроме этого, в группе контрольных животных через 24 ч после отравления также обнаруживался метгемоглобин.

Таким образом, мы установили, что во время скрытого периода отравления фосгеном (через 30 мин) нарушения со стороны газового состава крови не выявлялись. На этапе выраженных клинических проявлений отека легких (через 3 ч после отравления фосгеном) обнаруживали снижение pH крови, содержания оксигемоглобина и кислородного насыщения крови, а также повышение парциального давления углекислого газа, т. е. признаки дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза (компенсированного). Через 24 ч после отравления у выживших животных происходила нормализация кислородного статуса с сохраняющимися признаками разбалансировки.

Результаты исследования КОС и электролитного состава крови в динамике ТОЛ представлены в таблицах 3 и 4.

Установлено, что через 30 мин и 3 ч после инициации ТОЛ ни один из исследованных показателей КОС не изменялся. Существенные изменения показатели КОС претерпевали лишь через 24 ч наблюдения. В крови животных на фоне нормализации pH происходило повышение содержания HCO_3^- , SBC и tCO_2 . Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови.

Исследование содержания электролитов на все сроки наблюдения показало отсутствие каких-либо изменений во всех экспериментальных группах (табл. 4).

Интерес представляет снижение содержания лактата, обнаруженное в группе отравленных животных через 3 ч наблюдения. По всей видимости, снижение лактата на данном этапе развития ТОЛ может объясняться либо отсутствием тканевой гипоксии (при манифестации гипоксии респираторной) [5, 10], либо доступностью глюкозы вследствие гипоксической перестройки энергетического обмена, либо низкой доступностью глюкозы вследствие гипоксической перестройки энергетического обмена [11, 12], либо усилением использования лактата для синтеза глюкозы (глюконеогенеза) [13, 14].

Последние два предположения можно сделать исходя из патогенеза ТОЛ. Помимо этого, известно, что одним из патогенетических звеньев ТОЛ является поражение эндотелия [15, 16], которое носит генерализованный характер и, как мы установили ранее, наблюдается уже в первые 30 мин развивающегося патологического процесса. Тогда же выявляются и прогрессируют изменения во внутренних органах. В связи с этим уменьшение содержания лактата в крови отравленных животных на раннем этапе ТОЛ может свидетельствовать также о снижении доступности глюкозы и в результате развивающегося тканевого отека, так как глюкоза является предшественником лактата в условиях анаэробного метаболизма [17, 18].

В целом мы установили, что в процессе развития ТОЛ, вызванного ингаляцией фосгена, во все сроки наблюдения ни у одной из экспериментальных групп мышей нарушений электролитного состава крови не возникало. Изменения КОС манифестировали через 3 ч после отравления и выражались снижением pH. Через 24 ч после отравления изменения уже касались практически всех исследованных показателей КОС, где на фоне нормализации pH происходило повышение содержания истинного бикарбоната, стандартного бикарбоната и общего диоксида углерода. Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови.

Таблица 2. Газовый состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LC_{50} ($M \pm m$, $n = 8$)

Table 2. Blood gas composition in mice exposed to toxic doses of phosgene (LC_{50}) ($M \pm m$, $n = 8$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	MetHb, %	RHb, %	sO_2m , %	O_{2ct} , об.% O_2	O_{2cap} , об.% O_2	P_{50} , мм рт. ст.
Интактные	0	$22,5 \pm 5,2$	$77,3 \pm 5,7$	$9,7 \pm 1,9$	$12,5 \pm 1,7$	$37,4 \pm 1,4$
Отравленные, 30 мин	0	$26,9 \pm 3,2$	$72,1 \pm 3,0$	$9,9 \pm 1,7$	$13,8 \pm 1,9$	$36,3 \pm 1,4$
Отравленные, 3 ч	$0,4 \pm 0,2$	$37,9 \pm 16,2$	$60,6 \pm 7,4^*$	$7,3 \pm 3,2$	$12,1 \pm 4,0$	$44,8 \pm 3,8^*$
Интактные	0	$34,8 \pm 8,9$	$64,5 \pm 8,8$	$7,9 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,7$	$46,0 \pm 2,7$
Отравленные, 24 ч	$0,4 \pm 0,3$	$36,6 \pm 10,1$	$62,9 \pm 10,2$	$9,3 \pm 1,7$	$14,9 \pm 0,8$	$43,5 \pm 2,4$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; MetHb — содержание метгемоглобина; RHb — содержание восстановленного (редуцированного) гемоглобина; sO_2m — кислородное насыщение крови; O_{2ct} — концентрация кислорода крови; O_{2cap} — кислородная емкость крови; P_{50} — парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; MetHb — methemoglobin content; RHb — reduced hemoglobin content; sO_2m — blood oxygen saturation; O_{2ct} — blood oxygen concentration; O_{2cap} — blood oxygen capacity; P_{50} — partial oxygen pressure at 50 % saturation.

Таблица 3. Кислотно-основной состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)**Table 3.** Acid-base composition of blood in mice exposed to toxic doses of phosgene (LCt_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	HCO_3^- , ммоль/л	SBC, Моль/л	tCO_2 , ммоль/л	BE_b , ммоль/л	BE_{ecf} , ммоль/л	Anion Gap, ммоль/л
Интактные	$18,7 \pm 3,8$	$20,4 \pm 2,5$	$19,7 \pm 4,0$	$-5,2 \pm 3,3$	$-6,9 \pm 3,9$	$23,0 \pm 1,0$
Отравленные, 30 мин	$20,0 \pm 1,5$	$21,7 \pm 0,7$	$20,9 \pm 1,9$	$-3,6 \pm 1,3$	$-5,2 \pm 1,6$	$22,0 \pm 2,0$
Отравленные, 3 ч	$19,6 \pm 1,9$	$19,4 \pm 2,6$	$21,0 \pm 2,0$	$-6,2 \pm 2,9$	$-7,5 \pm 2,9$	$22,0 \pm 3,0$
Интактные	$18,9 \pm 1,4$	$18,6 \pm 1,0$	$20,2 \pm 1,5$	$-7,3 \pm 1,2$	$-8,6 \pm 1,2$	$23,0 \pm 1,0$
Отравленные, 24 ч	$23,7 \pm 3,0^*$	$21,8 \pm 1,5^*$	$25,4 \pm 3,2^*$	$-3,0 \pm 2,3^*$	$-3,5 \pm 2,7^*$	$22,0 \pm 2,0$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; tCO_2 — содержание общего диоксида углерода; HCO_3^- — содержание истинного бикарбоната; SBC — содержание стандартного бикарбоната; BE_b — актуальный избыток оснований; BE_{ecf} — стандартный избыток оснований; Anion Gap — анионная разница.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; tCO_2 — total carbon dioxide content; HCO_3^- — true bicarbonate content; SBC — standard bicarbonate content; BE_b — actual base excess; BE_{ecf} — standard base excess.

Таблица 4. Содержание электролитов и лактата в крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)**Table 4.** Electrolyte and lactate levels in blood of mice exposed to toxic doses of phosgene (LCt_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	Na^+ , Моль/л	K^+ , Моль/л	Ca^{++} , ммоль/л	Cl^- , ммоль/л	Lac, ммоль/л	$Ca_{(pH\ 7,4)}^{2+}$, ммоль/л
Интактные	$149,0 \pm 2,0$	$5,4 \pm 1,0$	$0,44 \pm 0,05$	$113,0 \pm 3,0$	$4,82 \pm 0,64$	$0,4 \pm 0,01$
Отравленные, 30 мин	$147,0 \pm 2,0$	$6,7 \pm 1,9$	$0,48 \pm 0,09$	$112,0 \pm 1,0$	$3,34 \pm 0,79$	$0,5 \pm 0,1$
Отравленные, 3 ч	$150,0 \pm 5,0$	$5,3 \pm 0,8$	$0,48 \pm 0,12$	$114,0 \pm 2,0$	$3,50 \pm 0,29^*$	$0,43 \pm 0,09$
Интактные	$148,0 \pm 1,0$	$5,8 \pm 1,5$	$0,47 \pm 0,11$	$111,0 \pm 3,0$	$3,90 \pm 0,80$	$0,44 \pm 0,11$
Отравленные, 24 ч	$146,0 \pm 2,0$	$5,0 \pm 0,2$	$0,43 \pm 0,05$	$106,0 \pm 3,0$	$4,68 \pm 0,22$	$0,40 \pm 0,05$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; Lac — содержание лактата.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; Lac — lactate content.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эксперименты позволили установить детали, сопровождающие развитие респираторной гипоксии в динамике развития ТОЛ, и в целом подтверждают

формирование дыхательной (респираторной) гипоксии как пускового звена патогенетической цепи, приводящей к драматическим изменениям энергетического метаболизма при ТОЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. Москва: Медицина, 1994. 368 с.
2. Томчин А.Б., Кропотов А.В. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение и фармакологическая активность. Защитное действие производных 1,2,4-тиазиноиндола при отеке легких // Химико-фармацевтический журнал. 1998. № 1. С. 22–26.
3. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. Санкт-Петербург: СпецЛит, 1998. 569 с.
4. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. Москва: Наука, 1998. 366 с. EDN: ISDGC B
5. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 1. С. 45–58. EDN: VLMFMX doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
6. Lundstrom K.E. The Blood Gas Handbook. Bronshoj, 1997.
7. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Ленинград: Медицина, 1981. 407 с. EDN: ZRNZSB
8. 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. 3–54. EDN: JQQBRZ
9. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких: монография. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2007. 175 с. EDN: QLRALJ
10. Муздубаева Б.Т. Коррекция гликемии в интенсивной терапии и анестезиологии: Методические рекомендации. Алматы, 2015. 67 с.
11. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами // Трансфузиология; 2013. Т. 14, № 2. С. 49–65. EDN: SGHPTT
12. Крутикова М.С., Чернуха С.М., Останина Т.В., Сейтаджиева С.Б. Некоторые особенности метаболизма глюкозы в эритроцитах при гипоксическом синдроме у больных циррозом печени // Крымский терапевтический журнал. 2009. № 1. С. 68–70. EDN: RTHAAL
13. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4, № 4. С. 207–213. EDN: EQPBIM doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

14. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва, 2019. 215 с. EDN: ZXWRHB
15. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Витебск, 2015. 150 с. EDN: YJNEJA
16. Семенов Д.Г., Беляков А.В., Рыбникова Е.А. Экспериментальное моделирование повреждающей и протективной гипоксии мозга млекопитающих // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108, № 12. С. 1592–1609. EDN: IUTJFZ doi: 10.31857/S086981392212010X

17. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I // Архив патологии. 2021. Т. 83, № 2. С. 52–61. EDN: REJNHM doi: 10.17116/patol20218302152
18. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. и др. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 2. С. 169–176. EDN: USNNXP doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176

REFERENCES

1. Ryabov GA. *Syndromes of critical states*. Moscow: Medicine; 1994. 368 p. (In Russ.)
2. Tomchin AB, Kropotov AV. Derivatives of thiourea and thiosemicarbazide. Structure and pharmacological activity. Protective effect of 1,2,4-thiazinoindeole derivatives in pulmonary oedema. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 1998;(1):22–26. (In Russ.)
3. Shanin VY. *Clinical pathophysiology. Textbook for medical universities*. Saint Petersburg: SpetsLit; 1998. 569 p. (In Russ.)
4. Motavkin PA, Gelzer BI. *Clinical and experimental pathophysiology of lungs*. Moscow: Nauka; 1998. 366 p. EDN: ISDGCB
5. Litvitsky PF. Hypoxia. *Issues of Modern Paediatrics*. 2016;15(1):45–58. EDN: VLMFMX doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
6. Lundstrom KE. *The Blood Gas Handbook*. Bronshoj; 1997.
7. Komarov FI, Korovkin BF, Menshikov VV. *Biochemical studies in the clinic*. Leningrad: Medicine; 1981. 407 p. (In Russ.) EDN: ZRNZSB
8. Torkunov PA, Shabanov PD. Toxic pulmonary oedema: pathogenesis, modelling, methodology of study. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(2):3–54. (In Russ.) EDN: JQQBRZ
9. Torkunov PA, Shabanov PD. *Pharmacological correction of toxic pulmonary oedema: monograph*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 175 p. (In Russ.) EDN: QLRALJ
10. Muzdubaeva BT. *Correction of glycaemia in intensive care and anaesthesiology: Methodological recommendations*. Almaty; 2015. 67 p. (In Russ.)
11. Slepneva LV, Khmylova GA. Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correction of fumaratecontaining solutions. *Transfusiology*. 2013;14(2):49–65. EDN: SGHPTT
12. Krutikova MS, Chernukha SM, Ostanina TV, Seitadzhieva SB. Some features of glucose metabolism in erythrocytes in hypoxic syndrome in patients with liver cirrhosis. *Crimian Therapeutic Journal*. 2009;(1):68–70. (In Russ.) EDN: RTHAAL
13. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZ. Medical Review*. 2020;4(4):207–213. EDN: EQPBIM doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
14. Lukyanova LD. *Signal mechanisms of hypoxia*. Moscow; 2019. 215 p. EDN: ZXWRHB
15. Nikolaeva AG. *Use of adaptation to hypoxia in medicine and sports*. Vitebsk; 2015. 150 p. (In Russ.) EDN: YJNEJA
16. Semenov DG, Belyakov AV, Rybnikova EA. Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(12):1592–1609. EDN: IUTJFZ doi: 10.31857/S086981392212010X
17. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityy SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. part I. *Russian Journal of Archive of Patology*. 2021;83(2):52–61. EDN: REJNHM doi: 10.17116/patol20218302152
18. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES, et al. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of copd. *Pulmonology*. 2018;28(2):169–176. EDN: USNNXP doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-2-169-176

ОБ АВТОРАХ

***Павел Анатольевич Торкунов**, д-р мед. наук, Городская многопрофильная больница № 2 Минздрава России, адрес: Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Александр Васильевич Земляной, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Сергей Викторович Чепур, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5324-512X; e-mail: chepursv@mail.ru

Ольга Владимировна Торкунова, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Pavel A. Torkunov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Saint Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, address: Russia, 194354, Saint Petersburg, Uchebny Lane, 5; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Aleksandr V. Zemlyanoy, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Sergei V. Chepur, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-5324-512X; e-mail: chepursv@mail.ru

Olga V. Torkunova, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author