

## ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ N-ХОЛИНОЛИТИКА *N,N*-ДИЭТИЛ-5,5-ДИФЕНИЛ-2-ПЕНТИНИЛАМИНА НА МОДЕЛЯХ НЕКАРДИОГЕННОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ

М. В. Мелихова, К. А. Краснов <sup>✉</sup>, М. А. Рожко, Н. В. Лапина, А. А. Краснова

Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Существующие методы лечения некардиогенного отека легких (НКОЛ) недостаточно эффективны. Препарат *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламина гидрохлорид (ДДПА) из группы н-холинолитиков представляет интерес как потенциальное средство для лечения токсического отека легких (ТОЛ). Целью исследования было определить его лечебную эффективность на моделях ТОЛ у животных. ТОЛ вызывали у белых крыс внутривенным введением тиомочевины или ингаляцией диоксида азота. Лечение животных проводили путем ингаляции водного раствора ДДПА. Эффективность оценивали по выживаемости и гравиметрическим параметрам легких у животных. Результаты оценивали на основе описательной статистики, используя критерий Стьюдента. На модели НКОЛ, вызванного тиомочевинной, препарат, введенный после отравления, повышал выживаемость животных и статистически значимо снижал степень гидратации легких (149% против 262,5% у нелеченых животных). На модели НКОЛ, вызванном диоксидом азота, препарат значимо повышал выживаемость крыс в период от 0 до 5 ч, однако в течение 24 ч различие становилось недостоверным. Через 5 ч после NO<sub>2</sub>-затравки у леченных животных частота дыхания и легочные коэффициенты были ниже на 15–20%, чем у животных без лечения. Применение ДДПА увеличивало выживаемость и улучшало общее состояние животных на обеих моделях ТОЛ, но на тиомочевинной модели результаты лечения были лучше, чем на NO<sub>2</sub>-модели ТОЛ. Это различие можно объяснить более глубоким и более деструктивным характером повреждений легочной ткани, вызываемых двуокисью азота, по сравнению с тиомочевинной. Таким образом, применение ДДПА может быть перспективно на догоспитальном этапе при поражении пульмонотоксикантами.

**Ключевые слова:** токсический отек легких, модель, *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламин, ингаляция

**Финансирование:** Государственный контракт № 212438810012200000000000/64.020.21.9 от 02.11.2021 «Разработка новых средств антидотной терапии токсического отека легких» (шифр «Туман»).

**Вклад авторов:** М. В. Мелихова — оценка физиологического состояния у животных, обработка и интерпретация данных; К. А. Краснов — моделирование токсического отека легких у животных, подготовка материалов к печати; М. А. Рожко — ингаляционное введение препарата и контроль показателей внешнего дыхания у животных; Н. В. Лапина — общее руководство; А. А. Краснова — определение гравиметрических коэффициентов легких у животных.

**Соблюдение этических стандартов:** все процедуры с модельными животными были проведены в соответствии с Правилам лабораторной практики и директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС (2010 г.) о защите животных, используемых для научных целей.

✉ **Для корреспонденции:** Константин Андреевич Краснов  
ул. Бехтерева, д. 1/2, к. 54, г. Санкт-Петербург, 199106, Россия; krasnov\_tox@mail.ru

**Статья получена:** 31.03.2023 **Статья принята к печати:** 31.05.2023 **Опубликована онлайн:** 14.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.017

## THERAPEUTIC EFFICACY OF N-CHOLINOLITIC DRUG *N,N*-DIETHYL-5,5-DIPHENYL-2-PENTYNYLAMINE IN MODELS OF NON-CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA

Melikhova MV, Krasnov KA <sup>✉</sup>, Rozhko MA, Lapina NV, Krasnova AA

Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

The existing non-cardiogenic pulmonary edema (NCPE) treatment methods are not sufficiently effective. *N,N*-Diethyl-5,5-diphenyl-2-pentynylamine hydrochloride (DDPA), the N-cholinolitic drug, is of interest as a potential remedy for treatment of toxic pulmonary edema (TPE). The study was aimed to determine therapeutic efficacy of the drug in animal TPE models. TPE in white rats was induced through intraperitoneal thiourea injection or nitrogen dioxide inhalation. Treatment of animals involved inhalation of the DDPA aqueous solution. The efficacy was estimated based on the animals' survival rate and lung gravimetry data. The results were assessed based on descriptive statistics using the Student's *t*-test. In the model of thiourea-induced NCPE, the drug administered after the toxic exposure increased the animals' survival rate and significantly decreased lung hydration levels (149% vs. 262.5% in non-treated animals). In the model of nitrogen dioxide-induced NCPE, the drug significantly increased the rats' survival rate within the period between 0 and 5 h, however, the differences became non-significant within 24 h. The treated animals had 15–20% lower respiratory rate and pulmonary coefficients than non-treated animals 5 h after the NO<sub>2</sub> exposure. The use of DDPA improved the survival rate and overall health in both TPE models, however, the thiourea-based model showed better treatment outcomes compared to the NO<sub>2</sub>-based model. Such differences can be explained by the deeper and more disruptive nature of the lung tissue injury caused by nitrogen dioxide compared to that caused by thiourea. Thus, the use of DDPA in individuals with injuries induced by pulmonotoxic chemicals may be promising at the prehospital stage.

**Keywords:** toxic pulmonary edema, model, *N,N*-diethyl-5,5-diphenyl-2-pentynylamine hydrochloride, inhalation

**Funding:** state contract № 212438810012200000000000/64.020.21.9 of 2 November 2021, "Developing New Antidote Medications for Treatment of Toxic Pulmonary Edema" (code: "Tuman")

**Author contribution:** Melikhova MV — assessment of the animals' physiological state, data processing and interpretation; Krasnov KA — modeling of toxic pulmonary edema in animals, prepress manuscript preparation; Rozhko MA — drug administration through inhalation and monitoring of external respiration parameters in animals; Lapina NV — general management; Krasnova AA — lung gravimetry in animals.

**Compliance with ethical standards:** all the procedures involving model animals were performed in accordance with the principles of Good Laboratory Practice and the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and (2010) on the protection of animals used for scientific purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Konstantin A. Krasnov  
Bekhtereva, 1/2, k. 54, Saint-Petersburg, 199106, Russia; krasnov\_tox@mail.ru

**Received:** 31.03.2023 **Accepted:** 31.05.2023 **Published online:** 14.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.017

Некардиогенный отек легких (НКОЛ) — жизнеугрожающее критическое состояние, под которым подразумевают, прежде всего, синдром острого легочного повреждения и его наиболее тяжелую форму — респираторный дистресс-синдром [1], а также тяжелую двустороннюю пневмонию. Эти состояния характеризуются быстрым развитием гипоксемии и гипоксии, устойчивой к кислородотерапии [2, 3]. НКОЛ может развиваться в результате отравления пульмонотоксикантами (что нередко происходит в условиях пожаров, химических аварий и других экстремальных ситуаций), либо на фоне вирусной или бактериальной пневмонии [3, 4], септического или геморрагического шока, полиорганной недостаточности и других причин [5]. Механизмы развития этих процессов различаются: токсический отек легких (ТОЛ) обусловлен первичным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны [4], кардиогенный — повышением давления крови более чем на 30 мм рт. ст. в малом кругу кровообращения.

Пульмонотоксические эффекты проявляют вещества, повреждающие альвеолярные мембраны легких — фосген, хлор, диметилсульфат, оксиды азота и серы, аммиак, кислоты, тиомочевина и другие летучие токсиканты [6, 7]. Вдыхание паров или аэрозолей некоторых токсикантов (дихлорэтан, трихлорэтилен и др.) ведет к отеку легких смешанного типа, имеющего сходство как с токсическим, так и с кардиогенным отеком легких [8]. Общие механизмы повреждения альвеолярно-капиллярных мембран лежат также в основе развития отека легких, вызываемого вирусными и бактериальными инфекциями [5].

Основное направление терапии ОРДС — обеспечение адекватного газообмена посредством подбора условий респираторной поддержки [9]. В терапии НКОЛ используют метод гипербарической оксигенации [10] и другие методы респираторной поддержки [9, 11], а также некоторые группы лекарственных препаратов — ганглиоблокаторы (например, пентамин), наркотические анальгетики (морфин), сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин), диуретики (лазикс), кортикостероиды (преднизолон), пеногасители [12, 13], антигипоксанты [14]. Еще в качестве фармакологических средств терапии ТОЛ предложены седативные препараты, такие как кетамин, центральные  $\alpha$ 2-адреномиметики, бензодиазепины и др. [15].

Продолжается разработка новых подходов к терапии ТОЛ. Так, последние годы в этой связи вызывают внимание блокаторы аквапорина-5 [16], инновационные технологии с использованием перфторуглеродных жидкостей [17], рекомбинантные белки теплового шока (в том числе в сочетании с легочным сурфактантом) [18, 19].

Однако однозначно эффективных средств и методов предотвращения и лечения ТОЛ, вызванного пульмонотоксикантами, до сих пор не разработано [20, 9]. Летальность пострадавших с ТОЛ достигает 60% даже в условиях стационара, причем подавляющее большинство из этого числа гибнут в течение трех суток после воздействия токсиканта [5, 6].

Таким образом, разработка новых, более эффективных противоотечных препаратов является актуальной задачей для современной медицины.

Среди потенциальных средств для лечения НКОЛ представляет интерес *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорид (ДДПА), синтезированный в ФГБУН ИТ ФМБА России. Фармацевтическая субстанция зарегистрирована и выпускается ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, № Р N002888/01 от 06.06.2008. Структурная формула активного вещества приведена на рисунке.

Фармако-токсикологическая оценка ДДПА представлена ранее [21]. ДДПА является активным *N*-холинолитиком, обладает выраженной спазмолитической и противовоспалительной активностью, местноанестезирующим действием, улучшает микроциркуляцию крови, а также проявляет антиоксидантное и мембраностабилизирующее действия. Согласно имеющимся данным [21], ДДПА оказывает положительный эффект при ингаляционных поражениях пульмонотоксикантами и раздражающими веществами, что позволяет ожидать его эффективность при ТОЛ. На это также указывают ранее опубликованные данные [22], показавшие лечебный эффект ДДПА на модели некардиогенного отека легких.

Целью работы было исследовать лечебную эффективность ДДПА на моделях токсического отека легких у животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармацевтическая субстанция *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорида (ДДПА) предоставлена ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России с чистотой 99,7%. В работе использовали реактивы марки «ХЧ» и «ЧДА».

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах (возраст три месяца, вес 200–220 г), полученных из питомника «Рапполово» (Лен. обл., Рапполово, Россия; ветсвидетельство № 15806716021). Животных содержали в стандартных условиях при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. Животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации.

## Моделирование отека легких и дизайн экспериментов

Для моделирования острого НКОЛ у крыс использовали две методики. В первом случае отек легких вызывали внутрибрюшинным введением тиомочевины, а во втором — ингаляцией диоксида азота [5].

### Методика индуцирования НКОЛ путем введения тиомочевины

Внутрибрюшинно вводили крысам тиомочевину в виде 10%-го водного раствора в дозе 100 мг/кг. Сразу после этого с целью усиления легочной гипоксии животных помещали в ингаляционную камеру вместимостью 100 л и выдерживали 30 мин в атмосфере, содержащей монооксид углерода в концентрации 1500 мг/м<sup>3</sup>. Концентрацию СО в камере контролировали с помощью автоматического газоанализатора. Эксперимент проводили на 80 самцах беспородных крыс, распределенных на две группы: группу контроля (без лечения) и группу, прошедшую лечение ДДПА. Через 1 ч из каждой группы рандомно выбирали по

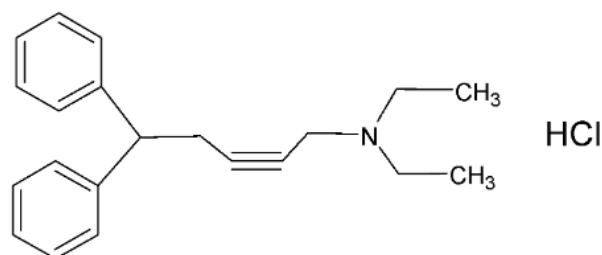


Рис. Химическая структура ДДПА

Таблица 1. Влияние ДДПА на проявления НКОЛ, индуцированного тиомочевинной ( $M \pm m; n = 20$ )

Экспериментальная группа	Количество животных пало/всего	Гравиметрические параметры легких у выведенных из эксперимента животных		
		ЛК	СОЛ, %	СГЛ, %
ДДПА	0/20*	10,7 ± 1,2*	15,0 ± 0,9	149,0 ± 30,5*
Контроль	6/20*	14,2 ± 1,4*	13,7 ± 0,7	262,5 ± 35,0*

Примечание: \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ )

20 животных, у которых определяли макроскопическую картину легких, легочный коэффициент (ЛК), сухой остаток легких в процентах (СОЛ), степень гидратации легких в процентах (СГЛ). Остальных 40 животных использовали для оценки выживаемости. Результаты представлены в табл. 1.

#### Методика индуцирования НКОЛ путем ингаляции $NO_2$

В ходе эксперимента клетки с животными помещали в ингаляционную камеру вместимостью 100 л и подавали из баллона диоксид азота в составе воздушно-газовой смеси. Экспериментальных крыс в количестве 10 особей рассаживали в четыре клетки по 2–3 особи в каждую. Концентрацию  $NO_2$  в камере контролировали с помощью газоанализатора «MONOLIT» («Норд-Вест Инжиниринг»; Россия). Параллельно контролировали в камере концентрацию  $CO_2$  (с помощью газоанализатора ПКУ-4/1-МК-С, Россия) и  $O_2$  (с помощью газоанализатора ПКГ-4-К-Н-1-М, Россия), поддерживая параметры в пределах физиологической нормы. После установления в ингаляционной камере заданной концентрации  $NO_2$  выдерживали крыс в камере в течение 18 мин, общее время ингаляции составляло 20 мин. Отклонения концентрации  $NO_2$  в камере не превышали 5% от заданной.

В ходе предварительных экспериментов были установлены токсические концентрации диоксида азота, которые составили LC20/20 мин = 180 мг/м<sup>3</sup>, LC50/20 мин = 210 мг/м<sup>3</sup> и LC80/20 мин = 225 мг/м<sup>3</sup>. В этих экспериментах было использовано 40 животных.

После выбора токсических концентраций были проведены эксперименты по изучению лечебного действия ДДПА в условиях ТОЛ. В первом эксперименте с использованием 60 животных было изучено влияние ДДПА на выживаемость крыс в условиях трех затравочных концентраций диоксида азота (табл. 2). Во втором эксперименте на 72 животных были изучены параметры внешнего дыхания и определены гравиметрические коэффициенты легких у выживших особей после затравки диоксидом азота в концентрации LC50/20 мин = 210 мг/м<sup>3</sup> (табл. 3 и 4).

Таблица 2. Влияние ДДПА на выживаемость крыс при НКОЛ, вызванном ингаляцией  $NO_2$ , ( $M \pm m; n = 10$ )

Концентрация $NO_2$ , мг/м <sup>3</sup>	Экспериментальные группы			
	Контроль (без лечения), число павших особей/всего		ДДПА, число павших особей/всего	
	За 5 ч	За 24 ч	За 5 ч	За 24 ч
180 ± 10	2/10	6/10	0/10	4/10
210 ± 10	5/10*	9/10	0/10*	8/10
225 ± 10	8/10	10/10	6/10	10/10

Примечание: \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ )

#### Введение препарата и оценка результатов лечения

Сразу после завершения процедуры индуцирования НКОЛ животных делили на две группы. Животным первой группы ингаляционно вводили ДДПА в виде 1%-го водного раствора, а второй (группы контроля) аналогично вводили чистую воду. Время ингаляции раствором ДДПА составляло 2 мин. Через 1 ч проводили повторную ингаляцию раствором ДДПА. Для экспериментов применяли компрессорный ингалятор (небулайзер) «OMRON NE-C28 PLUS» (Китай) с производительностью 0,5 мл/мин. Средняя дисперсность частиц генерируемого аэрозоля составляла 1,5 мкм, диапазон распределения аэрозольных частиц составлял от 0,2 до 10 мкм.

Оценку результатов лечения проводили на основе сравнения с группой контроля. В соответствии с общими диагностическими критериями оценки тяжести отека легких у лабораторных животных [23] оценивали выживаемость, состояние животных, клиническую картину интоксикации, макроскопические поражения легких и гравиметрические коэффициенты легких. Параметры внешнего дыхания крыс измеряли на полиграфе M150P (BIOFAC Systems; США): частоту дыхания в минуту (ЧД); объем вдоха в миллилитрах (ОВ). Оценку параметров внешнего дыхания и гравиметрических показателей проводили до затравки (фон) и в сроки 2 ч и 5 ч после затравки. Оценку гравиметрических показателей проводили только у выживших животных, которых выводили из эксперимента путем декапитации по 12 особей.

Для оценки выраженности НКОЛ использовали следующие гравиметрические параметры: легочный коэффициент (ЛК), сухой остаток легких (СОЛ) и степень гидратации легких (СГЛ), которые рассчитывали по формулам 1–3.

$$ЛК = \frac{m_1}{m_2} \cdot 1000 \quad (1), \text{ где}$$

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);  
 $m_2$  — масса опытного животного (г).

$$СГЛ = \frac{m_1}{m_3} \cdot 100 \% \quad (2), \text{ где}$$

**Таблица 3.** Влияние ДДПА на параметры внешнего дыхания при НКОЛ, вызванном ингаляцией NO<sub>2</sub> (LC50/20мин = 210 мг/м<sup>3</sup>) (M ± m; n = 12)

Экспериментальная группа	Время после затравки NO <sub>2</sub> , ч					
	0 (Фон)		2		5	
	ЧД число вдохов/ мин	ОВ вдоха, мл	ЧД число вдохов/ мин	ОВ вдоха, мл	ЧД число вдохов/мин	ОВ вдоха, мл
ДДПА, НКОЛ	139 ± 6 100%	3,0 ± 0,2 100%	178 ± 9* 128%	2,1 ± 0,2* 70%	197 ± 7* 142%	2,0 ± 0,2* 67%
Контроль (вода для инъекций), НКОЛ	137 ± 6 100%	3,1 ± 0,2 100%	196 ± 10* 143%	2,1 ± 0,2* 68%	241 ± 15* 176%	1,6 ± 0,1* 52%
Интактные крысы	140 ± 5 100%	3,0 ± 0,2 100%	138 ± 5 99%	3,0 ± 0,2 100%	139 ± 5 99%	3,1 ± 0,2 103%

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий между фоном и показателями на 2 ч и 5 ч (p < 0,05)

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);

$m_3$  — масса высушенных легких опытного животного (г).

$$\text{СГЛ} = \frac{m_4}{m_1} \cdot 100 \% \quad (3), \text{ где}$$

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);

$m_4$  — масса свежих легких интактных особей (г).

Массу высушенных легких  $m_3$  определяли, высушивая свежие легкие животного в сушильном шкафу при 100 °С до постоянного веса.

### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием описательной статистики, подсчитывая средние значения и стандартные ошибки среднего, рассчитанные на основе стандартного отклонения. Полученные данные проверяли на нормальность по методу Шапиро-Уилка. При доказательстве нормальности распределения показателей в экспериментальных группах и равенства дисперсий применяли использование методов параметрической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента, используя компьютерную программу «StatPro». Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [24, 25].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены результаты лечения НКОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, у крыс.

**Таблица 4.** Влияние ДДПА на гравиметрические коэффициенты легких при НКОЛ, вызванном ингаляцией NO<sub>2</sub> (LC50/20мин = 210 мг/м<sup>3</sup>) (M ± m; n = 12)

Показатели	Время после затравки NO <sub>2</sub> , ч	
	2	5
	Лечение ДДПА	
ЛК	15,4 ± 1,3*	17,8 ± 1,4*
СГЛ (%)	257,6 ± 8,7*	275,4 ± 7,8*
СОЛ (%)	15,9 ± 1,4	15,4 ± 1,3
	Контроль (вода для инъекций)	
ЛК	20,3 ± 1,3*	25,6 ± 1,4*
СГЛ (%)	289,8 ± 9,8*	295,6 ± 8,9*
СОЛ (%)	13,5 ± 1,4*	13,1 ± 1,5*
	Интактные животные	
ЛК	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,5
СГЛ (%)	100	100
СОЛ (%)	18,6 ± 0,4	18,6 ± 0,4

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий интактной и экспериментальных групп (p < 0,05)

После индуцирования НКОЛ для дальнейшего наблюдения животных помещали в клетку содержания. Через 40–60 мин от момента введения раствора тиомочевины у всех животных отмечали гиподинамию и регистрировали одышку. В дальнейшем состояние животных контрольной группы продолжало прогрессивно ухудшаться: появлялась одышка с участием вспомогательной мускулатуры, адинамия, цианоз, взъерошенность шерсти. В итоге часть животных в контрольной группе погибала; гибель наступала в течение 1,5–2,0 ч в условиях нарастающей острой дыхательной недостаточности. В ходе дальнейшего наблюдения гибель животных не наступала. У животных, которые получали в качестве терапии 1%-й раствор ДДПА сразу после ингаляции, состояние стабилизировалось, и в дальнейшем ухудшения со стороны дыхательной системы не происходило. У животных регистрировали двигательную активность, груминг.

При оценке макроскопической картины легких у выведенных из эксперимента животных легкие были увеличены в объеме, на разрезе паренхимы наблюдалось отделение жидкости бордового цвета. В грудной полости отмечалось наличие экссудата темно-красного цвета в объеме до 5 мл. В группе, в которой животным применяли терапию ДДПА, выпот в плевральной полости был светло-желтого цвета, без геморрагического компонента.

Результаты, полученные при изучении эффективности лечения НКОЛ, индуцированного диоксидом азота, представлены в табл. 2–4.



В табл. 4 представлены гравиметрические коэффициенты легких, регистрируемые у животных в различные сроки (2 ч и 5 ч) после отравления в сравнении с интактными животными.

#### Клиническая картина ТОЛ после затравки животных диоксидом азота

Сразу после затравки в камере с  $\text{NO}_2$  у животных наблюдали гиподинамию и одышку. В дальнейшем состояние животных ухудшалось: появлялись одышка с участием вспомогательной мускулатуры, ацидоз, цианоз, взъерошенность шерсти. Гибель животных наступала в условиях нарастающей острой дыхательной недостаточности. На вскрытии легкие павших животных были заполнены вспененной жидкостью. Гибель животных наступала в обеих группах, как без лечения, так и леченых, однако в первые 5 ч состояние животных, получавших ингаляции ДДПА, стабилизировалось, в отличие от группы контроля.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные в табл. 1 результаты лечения НКОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, свидетельствуют о снижении степени отека легких. В группе животных, которым проводили ингаляции ДДПА, отсутствуют случаи гибели и наблюдается статистически значимое уменьшение гравиметрических коэффициентов легких. Оценка весовых показателей легких у животных показывает, что введение препарата тормозит нарастание уровня гидратации [24], что снижает степень отека легких.

Согласно результатам лечения НКОЛ, вызванного ингаляцией  $\text{NO}_2$  (табл. 2), лечение ДДПА снижает летальность по сравнению с контролем. Положительный эффект ДДПА наиболее выражен на фоне интоксикации средней концентрацией  $\text{LC}_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг/м}^3$  в период 2–5 ч после затравки. Кроме того, ДДПА увеличивал продолжительность жизни крыс: значимые отличия от контроля выявлены в условиях интоксикации низкой и средней концентрации  $\text{NO}_2$  ( $\text{LC}_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг/м}^3$ ). При лечении ДДПА снижается частота дыхания (ЧД) и увеличивается объем вдоха (ОВ) через 5 ч по сравнению с контрольной группой. Гравиметрические коэффициенты легких (табл. 4) свидетельствуют о торможении процесса

легочной гидратации у животных, получавших ДДПА. Значимые различия по сравнению с контролем получены для легочного коэффициента (ЛК), по остальным показателям выявлена тенденция к снижению гидратации легких.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности проводимой терапии ДДПА на использованных моделях ТОЛ. Вопрос о механизме реализации лечебного эффекта ДДПА пока остается открытым. Как можно предположить из имеющихся данных о фармакологии ДДПА, его эффект, вероятно, имеет комбинированную природу. Благодаря своим спазмолитическим свойствам ДДПА может снижать давление в малом круге кровообращения, что в сочетании с противовоспалительным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, очевидно, уменьшает гидратацию легких.

При этом следует отметить, что результаты лечения ТОЛ, индуцированного внутрибрюшинным введением тиомочевины лучше, чем отека, вызванного ингаляцией  $\text{NO}_2$ . Данное различие можно объяснить тем, что двуокись азота приводит к более глубоким и необратимым повреждениям легочной ткани, чем тиомочевина. Тиомочевина быстро выводится из организма, не образуя устойчивых аддуктов, и ее повреждающее действие заканчивается практически сразу после снижения ее концентрации в крови. Напротив, двуокись азота вступает в реакции с тканью легких, образуя токсичные метаболиты и инициируя деструктивные процессы на протяжении длительного периода после интоксикации. В связи с этим токсический отек легких, вызванный  $\text{NO}_2$ , крайне трудно поддается лечению.

#### ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования установлено, что ингаляция раствора ДДПА оказывает лечебный эффект на двух моделях токсического отека легких. На модели ТОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, эффективность лечения ДДПА более выражена, чем на модели  $\text{NO}_2$ -индуцированного ТОЛ. Полученные результаты, при экстраполяции данных на человека, позволяют заключить, что применение ДДПА может быть перспективно при поражении пульмонотоксикантами, в плане сохранения жизни пострадавшему на догоспитальном этапе и при транспортировке в стационар на лечение.

#### Литература

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Amer J Resp Crit Care Med.* 1994; 149 (3): 818–24.
- Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 2: 5–39.
- Коровин А. Е., Новицкий А. А., Макаров Д. А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы. *Клиническая патофизиология.* 2018; 24 (2): 32–41.
- Пугач В. А., Чепур С. В., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Степанов А. В., Никишин А. С., и др. Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии. *Патогенез.* 2021; 19 (4): 4–14.
- Торкунов П. А., Шабанов П. Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2008; 8 (2): 3–54.
- Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб.: Издательство Фолиант, 2004; 720 с.
- Толкач П. Г., Сизова Д. Т., Башарин В. А., Чепур С. В., Венгерович Н. Г., Алешина О. И., Иванов И. М., Чайкина М. А. Роль аквапорина-5 в формировании отека легких различного генеза. *Успехи современной биологии.* 2022; 142 (2): 193–8.
- Куценко С. А., редактор. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита.* СПб.: Издательство ФОЛИАНТ, 2004; 528 с.
- Башарин В. А., Чепур С. В., Щёголев А. В., Харитонов М. А., Толкач П. Г., Юдин М. А., и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека,

- вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ. *Воен.-мед. журн.* 2019; 11: 26–32.
10. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. М.: «Новая Волна», 2006; 1206 с.
  11. Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. 17 (4): 41–58.
  12. Пугач В. А., Чепур С. В., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Степанов А. В., Никишин А. С., и др. Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии. *Патогенез*. 2021; 19 (4): 4–14 DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14.
  13. Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (3): 61–78.
  14. Шербашов К. А., Башарин В. А., Марышева В. В., Коньшаков Ю. О., Шабанов П. Д. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отеке легких, вызванном оксидом азота (IV). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016; 14 (2): 65–68.
  15. Толкач П. Г., Башарин В. А., Чепур С. В., Потапов П. К., Сизова Д. Т., Димитриев Ю. В. Оценка эффективности седативных препаратов для коррекции токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4. *Успехи современной биологии*. 2021; 141 (1): 32–39.
  16. Дубровский К. А. Оценка эффективности 5-фторурацила и эмодина для коррекции токсического отека легких у крыс при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4 / *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022; 41 (S2): 144–7.
  17. Баринов В. А., Бонитенко Е. Ю., Белякова Н. А., Родченкова П. В., Тоньшин А. А., Панфилов А. В., и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома. *Российский биомедицинский журнал*. 2022; 23 (1): 515–55.
  18. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Гасанов М. Т., Степанова О. И., Клёсов Р. А., Огнева Н. С., и др. Сочетанное применение лейтрагина и легочного сурфактанта-БЛ повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 52–59.
  19. Земляной А. В., Оникиенко С. Б., Вивуланец Е. В., Варлашова М. Б., Торкунов П. А., Бородавко В. К. Защита от респираторного дистресс-синдрома при ингаляционном отравлении пульмонотоксикантами. *Российский биомедицинский журнал*. 2020; 21: 613–9.
  20. Толкач П. Г., Башарин В. А., Чепур С. В. Экспериментальная модель токсического отека легких при ингаляции продуктов пиролиза хлорированного парафина. *Токсикологический вестник*. 2018; 6: 8–11.
  21. Колбасов К. С. Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмонотоксикантами [диссертация]. СПб., 2016; 214 с.
  22. Иванов М. Б., Рожко М. А., Лапина Н. В., Мелихова М. В., Беспалов А. Я., Краснов К. А., Вакуненко О. А., авторы. Заявитель ФГБУН ИТ ФМБА России. Применение N,N-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламина гидрохлорида для лечения некардиогенного отека легких: N 2020122970: заявл. 06.07.2020. Патент N 2762495 Российская Федерация, МПК A61K 31/132 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01). 21.12.2021.
  23. Лопатыко В. С. Предикторы развития токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации веществами пульмонотоксического действия. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020; 39 (1): 53–59.
  24. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; 235 с.
  25. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакол. биол. наркол*. 2007; 7 (3–4): 2090–120.

## References

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Amer J Resp Crit Care Med*. 1994; 149 (3): 818–24.
2. Jarosheckij AI, Grican AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskih IB, i dr. Diagnostika i intensivnaja terapija ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2020; 2: 5–39. Russian.
3. Korovin AE, Novickij AA, Makarov DA. Ostryj respiratornyj distress-sindrom. *Sovremennoe sostojanie problemy. Klinicheskaja patofiziologija*. 2018; 24 (2): 32–41. Russian.
4. Pugach VA, Chepur SV, Tjunin MA, Vlasov TD, Stepanov AV, Nikishin AS, i dr. Molekuljarno-kletochnye osnovy patogeneza ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Sovremennye podhody k patogeneticheskoj terapii. Patogenez*. 2021; 19 (4): 4–14. Russian.
5. Torukunov PA, Shabanov PD. Toksicheskij otek legkih: patogenez, modelirovanie, metodologija izuchenija. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2008; 8 (2): 3–54. Russian.
6. Kucenko SA. *Osnovy toksikologii*. SPb.: Izdatel'stvo Foliant, 2004; 720 s. Russian.
7. Tolkach PG, Sizova DT, Basharin VA, Chepur SV, Vengerovich NG, Aleshina OI, Ivanov IM, Chajkina MA. Rol' akvaporina-5 v formirovanii отека legkih razlichnogo geneza. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2022; 142 (2): 193–8. Russian.
8. Kucenko SA, redaktor. *Voennaja toksikologija, radiobiologija i medicinskaja zashhita*. SPb.: Izdatel'stvo FOLIANT, 2004; 528 s. Russian.
9. Basharin VA, Chepur SV, Shhjogolev AV, Haritonov MA, Tolkach PG, Judin MA, i dr. Rol' i mesto respiratornoj podderzhki v shemah terapii ostrogo legochnogo отека, vyzvannogo ingaljacionnym vozdejstviem toksichnyh veshhestv. *Voен.-med. zhurn.* 2019; 11: 26–32. Russian.
10. Mashkovskij MD. *Lekarstvennyye sredstva*. M.: «Novaja Volna», 2006; 1206 s. Russian.
11. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Sovremennye algoritmy respiratornoj podderzhki pri ORDS razlichnogo geneza (lekciya). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020. 17 (4): 41–58. Russian.
12. Pugach VA, Chepur SV, Tjunin MA, Vlasov TD, Stepanov AV, Nikishin AS, i dr. Molekuljarno-kletochnye osnovy patogeneza ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Sovremennye podhody k patogeneticheskoj terapii. Patogenez*. 2021; 19 (4): 4–14 DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14. Russian.
13. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Sovremennye principy korekcii gipoksii pri ORDS razlichnogo geneza. Chast' 1. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (3): 61–78. Russian.
14. Sherbashov KA, Basharin VA, Marysheva VV, Konshakov JuO, Shabanov PD. Jeksperimental'naja ocenka jeffektivnosti antigipoksantov pri toksicheskom отеке legkih, vyzvannom oksidom azota (IV). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2016; 14 (2): 65–68. Russian.
15. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV, Potapov PK, Sizova DT, Dimitriev JuV. Ocenka jeffektivnosti sedativnyh preparatov dlja korekcii toksicheskogo отека legkih u laboratornyh zhivotnyh pri intoksikacii produktami piroliza fторопласта-4. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2021; 141 (1): 32–39. Russian.
16. Dubrovskij KA. Ocenka jeffektivnosti 5-ftoruracila i jemodina dlja korekcii toksicheskogo отека legkih u kryс pri intoksikacii produktami piroliza fторопласта-4 / *Izvestija Rossijskoj voенno-medicinskoj akademii*. 2022; 41 (S2): 144–7. Russian.

17. Barinov VA, Bonitenko EYu, Beljakova NA, Rodchenkova PV, Tonshin AA, Panfilov AV, i dr. Ispol'zovanie perftoruglerodnyh zhidkостей v lechenii respiratornogo distress-sindroma. Rossijskij biomedicinskij zhurnal. 2022; 23 (1): 515–55. Russian.
18. Karkishhenko VN, Pomytkin IA, Gasanov MT, Stepanova OI, Kljosov RA, Ogneva NS, i dr. Sochetannoe primenenie lejtragina i legochnogo surfaktanta-BL povyshaet vyzhivaemost' zhivotnyh v modeli fatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Biomedicina. 2020; 16 (4): 52–59. Russian.
19. Zemljanov AV, Onikienko SB, Vivulanec EV, Varlashova MB, Torkunov PA, Borodavko VK. Zashhita ot respiratornogo distress-sindroma pri ingaljacionnom otravlenii pul'monotoksikantami. Rossijskij biomedicinskij zhurnal. 2020; 21: 613–9. Russian.
20. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV. Jeksperimental'naja model' toksicheskogo otjoka legkih pri ingaljacii produktov piroliza hlorigovannogo parafina. Toksikologicheskij vestnik. 2018; 6: 8–11. Russian.
21. Kolbasov KS. Jeksperimental'noe obosnovanie kompleksnogo lekarstvennogo sredstva dlja ingaljacionnogo primenenija pri porazhenijah, vyzvannyh pul'monotoksikantami [dissertacija]. SPb., 2016; 214 s. Russian.
22. Ivanov MB, Rozhko MA, Lapina NV, Melihova MV, Bespalov AYa. Krasnov KA, Vakunenkov OA, avtory. Zajavitel' FGBUN IT FMBA Rossii. Primenenie N,N-dijetil-5,5-difenil-2-pentilamina gidrohlorida dlja lechenija nekardiogennoo oteka legkih: N 2020122970: zajavl. 06.07.2020. Patent N 2762495 Rossijskaja Federacija, MPK A61K 31/132 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01). 21.12.2021. Russian.
23. Lopatko VS. Prediktory razvitija toksicheskogo oteka legkih u laboratornyh zhivotnyh pri intoksikacii veshhestvami pul'monotoksicheskogo dejstvija. Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2020; 39 (1): 53–59. Russian.
24. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. M.: Grif i K, 2012; 235 s. Russian.
25. Prozorovskij VB. Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij. Psihofarmakol. biol. narkol. 2007; 7 (3–4): 2090–120. Russian.