<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-24-33>

МОДЕЛЬ ФАТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

И.А. Помыткин*, В.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, М.С. Нестеров, Н.В. Петрова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Настоящая работа посвящена разработке экспериментальной фатальной модели острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на мышах линии C57Bl/6Y. Модель основана на интратрахеальном введении бактериального липополисахарида (ЛПС) с добавлением иммуномодуляторов мурамилпептида и полного адьюванта Фрейнда мышам, предварительно сенсибилизированным α -галактозилцерамидом. Модель характеризуется диффузным альвеолярным поражением легких, высокой летальностью, многократным повышением мРНК и белка интерлейкина-6 в тканях легкого и может быть использована для оценки эффективности потенциальных средств лечения острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, в т. ч. воспроизводящего существенные признаки ОРДС при COVID-19.

Ключевые слова: острое поражение легких, острый респираторный дистресс-синдром, мыши линии C57Bl/6Y, «цитокиновый шторм», интерлейкин-6, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Помыткин И.А., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Нестеров М.С., Петрова Н.В. Модель фатального острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020;16(4):24–33. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-24-33>

Поступила 29.07.2020

Принята после доработки 08.09.2020

Опубликована 26.10.2020

A MODEL OF FATAL ACUTE LUNG INJURY AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Igor A. Pomytkin*, Vladislav N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin, Maxim S. Nesterov, Nataliya V. Petrova

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

This study was aimed at developing an experimental model of fatal acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS) based on the intratracheal administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS) in combination with muramylpeptide and Freund's complete adjuvant to C57Bl/6Y mice sensitized with α -galactosylceramide. The developed model is characterized by diffuse alveolar damage to the lungs and high mortality rates, as well as by a multifold increase in the mRNA level of interleukin-6 in the lungs. The model can be used for assessing the efficacy of drug candidates in the treatment of acute lung injury and ARDS, including in COVID-19.

Keywords: acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, C57Bl/6Y mice line, “cytokine storm”, interleukin-6, COVID-19

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pomytkin I.A., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Nesterov M.S., Petrova N.V. A Model of Fatal Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal Biomed.* 2020;16(4):24–33. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-24-33>

Submitted 29.07.2020

Revised 08.09.2020

Published 26.10.2020

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) часто возникает как фатальный конечный результат поражения легких, вызванного инфекцией или другими причинами. ОРДС может возникать при вирусных и бактериальных пневмониях, сепсисе, тяжелой травме, остром панкреатите, аспирации желудочного содержимого, а также при тяжелом течении коронавирусной инфекции COVID-19 [18]. ОРДС характеризуется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, массивной инфильтрацией нейтрофилов в легкие, эндотелиальной дисфункцией, микротромбозом, интерстициальным и альвеолярным отеком, гибелью альвеолярных эпителиальных клеток и активацией макрофагов [16]. Диффузное альвеолярное повреждение легких является типичным гистологическим признаком ОРДС. В настоящее время нет эффективного средства лечения или предупреждения ОРДС, что требует продолжения исследований в этой области, в т. ч. на экспериментальных моделях.

Интратрахеальное введение бактериального липополисахарида широко используется для индукции ОРДС как отдельно, так и в сочетании с другими агентами [4, 8, 12]. Для повышения летальности модели ОРДС мышей иногда сенсибилизируют интратрахеальным введением α -галактозилцерамида за 24 ч до введения липополисахарида. Недостатком этого подхода является необходимость проведения двух хирургических операций под общим наркозом с перерывом 24 ч, что может усложнять интерпретацию результатов, полученных в этой модели,

за счет повышения риска послеоперационных осложнений.

Настоящая работа направлена на разработку менее инвазивной модели фатального ОРДС у мышей линии C57Bl/6Y, воспроизводящей основные характеристические особенности ОРДС, такие как диффузное альвеолярное повреждение легких, высокая летальность и избыточная продукция интерлейкина-6 (IL-6) — ключевого провоспалительного цитокина при многих респираторных заболеваниях, включая COVID-19.

Материалы и методы

Материалы

Все реагенты были получены от Invitrogen («Thermo Fisher Scientific», США) или Sigma-Aldrich («Merck», США).

Животные

Исследования проводились в Научном центре биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН «НЦБМТ ФМБА России») на мышах линии C57Bl/6Y, самках в возрасте около 2,5 мес., начальной средней массой $20 \pm 2,0$ г. Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.) и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Мышей содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 5 особей. Животные соответствовали категории конвенциональных. Животные получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная

вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и естественно-искусственном освещении с циклом 12/12. Вновь прибывшие животные находились на карантине 7 дней в клетках. Все эксперименты проводились в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов, а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [1, 2, 3].

Модель острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

Дизайн

Животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации и разделены на 2 группы по 20 особей в каждой. Интактные животные не подвергались какому-либо вмешательству. В другой группе животным вводили ингаляционно внутривенно α-галактозилцерамид в дозе 1 мкг/мышь и через 24 ч под общим наркозом вводили интратрахеально смесь липополисахарида *E. coli* в количестве 300 мкг/мышь с добавлением 100 мкг/мышь мурамилпептида, 10 мкл/мышь полного адьюванта Фрейнда, здесь и далее обозначаемую как LPS. После введения LPS выполняли ежедневный подробный клинический осмотр животного в клетке содержания, в руках и на открытой площадке. Отмечали проявление и выраженность, где приемлемо, признаков интоксикации. Оценивались параметры общего состояния подопытных животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координация движений, тонус скелетных мышц, реакция

на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, положение хвоста, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания.

Выделение биоматериала

Животных декапитировали, легкие извлекали и гомогенизировали с использованием прибора для автоматической гомогенизации клеток и тканей MagNa Lyser («Roche»).

ПЦР в реальном времени

Из полученного материала легких выделяли РНК с помощью набора для выделения РНК-экстракта («Синтол», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Анализ ПЦР производили на матрице ДНК, полученной в результате обратной транскрипции одноцепочечной РНК в кДНК. Синтез первой цепи кДНК проводили согласно инструкции «Комплект реагентов для получения кДНК на матрице РНК. РЕВЕРТА-Л» («ИнтерЛабСервис», Москва) при 37°C — 30 мин в течение одного цикла. Исследование экспрессии гена *IL6*, кодирующего IL-6 в исследуемых пробах, производилось с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 («Bio-Rad», США) с использованием прямого праймера 5'-ATGAAGTTCCTCTCTGCAAG-3', обратного праймера 5'-GTGTAATTAAGCCTCCGACT-3', а также ROX-СТТСТТGGGACTGATGCTGGTGACA-BHQ-2 в качестве зонда ПЦР-системы. В качестве референсного гена был выбран ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Результаты измерений выражались как кратность изменения экспрессии гена *IL6* относительно экспрессии этого же гена у интактных животных.

Измерение цитокинов

Уровни цитокинов определяли в водном экстракте лёгочной ткани и сыворотке крови. Измерения проводились на мультиспектрофотометре.

типлексном ридере Bio-Plex® MAGPIX™ Multiplex Reader («Bio-Rad», SN: 12250707) с использованием стандартной коммерчески доступной панели (Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine Th17 Panel A 6-Plex #M6000007NY). Экстракт лёгочной ткани, стабилизированный ЭДТА, вносили в лунки планшета. Дальнейшие операции выполняли в соответствии с протоколом производителя. Анализ полученных данных и сравнение содержания исследованных цитокинов в разных группах проводилось в программе Bio-Plex Data Pro (версия 1.0.0.06) фирмы «Bio-Rad» (США).

Гистологические исследования

Гистологическое исследование тканей лёгких проводили на павших или выведенных в установленные сроки животных с помощью передозировки наркоза (диэтилового эфира). Внутренние органы фиксировались в 10% р-ре нейтрального формалина. Затем, после обезвоживания и заливки в парафин, готовились гистологические срезы при помощи микротомы с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Гистологические исследования проводились с помощью цифровой микроскопии (микроскоп CX41 фирмы «Olimpus», Япония). Гистологическая картина тканей лёгких представлена рисунками с описанием.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим тестом Тьюки (Tukey's test) для множественного сравнения различий между группами с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Для анализа кривых выживания использовался метод Каплана — Мейера с оценкой коэффициентов риска (hazard ratio) по Мантелю — Ханзелу. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Состояние животных

После введения LPS наблюдали заторможенную двигательную активность, нарушение координации, недостаточно широкое открытие век и птоз, сниженный блеск глаз и зрачковый статус, низкий тонус мускулатуры и конечностей, нетипичную осанку, низкую реакцию на взятие в руки, сниженный аппетит, потребляемость воды и мочеиспускание, повышенную вокализацию, атаксию и судорожные реакции. Дыхательный цикл и глубина дыхания были нарушены. В целом общее состояние животных после введения LPS соответствовало развитию ОРДС.

Выживаемость животных

Кривые выживания Каплана — Мейера для интактных животных (Int) и групп мышей с ОРДС (LPS) показаны на рис. 1. Внутрилегочное ингаляционное введение α -галактозилцерамида с последующим интратрахеальным введением LPS вызвало гибель половины животных в течение первых 24 ч и 90% животных к окончанию эксперимента (336 ч). Существовало статистически значимое отличие между кривыми выживания (логранговый тест Мантеля — Кокса, $p < 0,0001$), причем индукция ОРДС повышала коэффициент риска (логранг hazard ratio) гибели животных в 27,14 раза относительно интактных животных.

Таким образом, настоящая модель ОРДС характеризуется высокой летальностью, что воспроизводит существенный признак ОРДС при различных респираторных заболеваниях, в т. ч. при COVID-19.

Производство цитокинов

Динамика изменений концентраций цитокинов, а именно интерлейкина- 1β (IL- 1β), IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α) и интерферона- γ (IFN- γ), в сыворотке крови и гомогенатах легких у животных с ОРДС

Рис. 1. Кривые выживания Каплана — Мейера для мышей линии C57Bl/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Процент выживания (percent survival) животных с ОРДС (LPS) и интактных животных (Int) в течение всего периода наблюдений (time, hours).

Fig. 1. Kaplan — Meier survival curves for C57Bl/6Y mice with induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). The survival rate in animals with ARDS (LPS) and intact animals (Int) during the entire observation period (time, hours).

показана на рис. 2. Не наблюдалось существенных изменений концентраций IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови в течение первых 12 ч наблюдений после индукции ОРДС. Не наблюдалось также изменений уровней IL-1 β , TNF- α , IFN- γ в гомогенатах легких животных. Однако уже в первые 2 ч после введения LPS концентрации IL-6 в легких были повышены в 15,9 раза по сравнению с интактным контролем. Еще более значительное повышение концентрации IL-6 в легких в 43,6 раза наблюдали у погибших животных.

Средний уровень содержания мРНК IL-6 в легких животных с ОРДС ($n=6$) в 6,3 раза ($p<0,01$) превышал уровни мРНК IL-6 у интактных животных.

Таким образом, настоящая модель ОРДС характеризуется многократным повышением уровней как мРНК, так и белка IL-6 в лёгких животных уже в течение первых часов после индукции ОРДС, причем максимальное повышение IL-6 в лёгких на-

блюдалось у погибших животных. Следует отметить, что данное многократное повышение уровней мРНК и белка IL-6 воспроизводит основной характерный признак «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19.

Гистологическое исследование

Результаты исследования гистологического строения легких у животных на разных стадиях развития ОРДС показаны на рис. 3.

Индукция ОРДС вызывает существенные изменения в легких. Уже через сутки отмечалась выраженная сосудистая реакция в виде венозного полнокровия капилляров межальвеолярных перегородок, от незначительного до выраженного, с наличием стромальных кровоизлияний разной степени выраженности. Также отмечалась воспалительная инфильтрация вокруг крупных сосудов и по ходу стенок альвеол, интер-

Рис. 2. Концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови и гомогенатах легких у мышей линии C57Bl/6Y через 2, 7 и 12 ч после индукции ОРДС. Int — интактные животные; LPS — животные с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом; LPS f — павшие животные.

Fig. 2. Concentrations of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IFN- γ in the blood serum and lung homogenates in C57Bl/6Y mice following 2, 7 and 12 hours after ARDS induction. Int — Intact animals; LPS — animals with induced acute respiratory distress syndrome; LPS f — dead animals.

стициальная периваскулярная и перибронхиолярная инфильтрация разной степени выраженности очагово-диффузного характера, явления незначительно выраженного бронхолита при отсутствии альвеолярного и бронхолярного экссудата. Клеточный состав инфильтратов характеризовался полиморфностью, был представлен преобладающими лимфоцитами с примесью гистиоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, количество которых было вариабельным, местами с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.

К третьим суткам морфологические изменения в легких в основном характеризовались вентиляционно-перфузионными нарушениями в виде участков мелких ателектазов и дистелектазов, с наличием транссудата в просвете части альвеол, но без формирования лейкоцитарных ста-

зов в микроциркуляторном русле легких. Указанные изменения могут являться морфологическим проявлением нарушений внутриорганной легочной гемодинамики с гипер- и гипоксическим повреждением элементов аэрогематического барьера, и в первую очередь эндотелиоцитов капилляров легких. Вентиляционно-перфузионные нарушения (ателектазы и дистелектазы) могут служить проявлениями первой фазы ОРДС, а в сочетании с наличием разной степени выраженности интерстициальной (преимущественно лимфо-макрофагальной) инфильтрации с утолщением межальвеолярных перегородок, полнокровия (стаза) в сосудах микроциркуляторного русла, интерстициального и альвеолярного отека, наличием геморрагического компонента, разной степени выраженности гигантоклеточной реакции с формированием

Рис. 3. Гистологическое исследование строения лёгких животных с ОРДС. 0h — до моделирования ОРДС; 24h, 72h, 120h, 168h, 288h — через 24, 72, 120, 168 и 288 ч после индукции ОРДС. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$ мкм.

Fig. 3. Histological examination of the lung structure in animals with ARDS. 0h — before ARDS simulation; 24h, 72h, 120h, 168h, 288h — 24, 72, 120, 168 and 288 hours after ARDS induction. Staining with hematoxylin and eosin, magn. $\times 200$.

многоядерных клеток, могут быть проявлением диффузного альвеолярного повреждения.

Особенностью наблюдений стала гистологическая картина бронхопневмонии выраженного характера. При этом слизистая оболочка бронхов и бронхиол отличалась полнокровием, отеком, клеточной инфильтрацией разной степени выраженности с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и с развитием эндомезобронхита. Выстилающий эпителий слизистой оболочки дистрофически изменен и частично слущен в просвет. Гистологический анализ изменений показал, что все выявленные пневмонии по особенности локализации воспалительного процесса в межуточной ткани легкого носили перибронхиальный и перибронхиолярный характер. Такие пневмонии развиваются, как правило, на фоне вирусных инфекций: воспалительный процесс, начавшись в стенке бронха или бронхиолы, переходит на перибронхиальную ткань и распространяется на прилежащие межальвеолярные перегородки. Также в большей части исследованных образцов морфологические

изменения в легких характеризовались появлением участков ателектазов и дистелектазов разного размера. Данные вентиляционно-перфузионные нарушения проявляются на первой фазе ОРДС, их патогенез развивается во времени и на данном этапе, вероятнее всего, связан с обструкцией и нарушением дренажной функции бронхов в очагах выраженной воспалительной реакции.

В целом гистологическое исследование строения лёгких у животных после индукции ОРДС указывает на острое диффузное альвеолярное повреждение легких с вентиляционно-перфузионными нарушениями (ателектазы и дистелектазы) в сочетании с наличием разной степени выраженности интерстициальной (преимущественно лимфо-макрофагальной) инфильтрации.

Обсуждение результатов

В настоящей работе представлена модель фатального ОРДС, индуцированного ингалиционным внутрилегочным введением α -галактозилцерамида с последующим, через 24 ч, интратрахеальным введением липополисахарида *E. coli* совместно с му-

рамиилпептидом и полным адьювантом Фрейнда. Модель характеризуется высокой летальностью, диффузным альвеолярным повреждением легких и многократным повышением экспрессии в легких IL-6, ключевого патогенетического фактора при многих хронических и острых респираторных заболеваниях [5, 6, 9, 17], в т. ч. тяжелом остром респираторном синдроме при COVID-19 [10, 11, 14].

Модель ОРДС построена на гиперактивации системы врожденного иммунитета, а именно на активации рецепторов распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) липополисахаридом *E. coli*, мурамилпептидом и полным адьювантом Фрейнда. Липополисахарид *E. coli* активирует toll-подобный рецептор 4 (TLR4). Мурамилпептид, являющийся минимальной эффективной структурой в составе адьюванта Фрейнда, активирует NOD2-рецептор [15]. Оба рецептора TLR4 и NOD2 принадлежат PAMP-рецепторам и проявляют синергизм, запуская общий сигнальный механизм канонического пути активации транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB) с последующей транскрипцией NF-κB-зависимых генов, кодирующих цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления. Для повышения тяжести моделируемого острого поражения легких в данной модели используется предварительная сенсibilизация клеток иммунной системы α-галактозилцерамидом, активирующим инвариантные натуральные киллеры (iNKT). Последние усугубляют воспалительный ответ, взаимодействуя с другими типами иммунных клеток и секретируя интерферон-γ [7].

Настоящая модель «цитокинового шторма» и ОРДС имеет универсальный характер, т. к. канонический путь активации NF-κB является общим сигнальным путем

для множества рецепторов, распознающих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, в т. ч. рецепторов, распознающих вирусную одноцепочечную РНК (ssRNA) и двухцепочечную РНК (dsRNA) [13]. В этом контексте воспалительный процесс в легких, моделируемый в настоящей модели ОРДС, имеет те же характерные особенности, что и воспалительный процесс, запускаемый вирусами и др. патогенами.

Таким образом, настоящая модель острого поражения легких и ОРДС может быть использована для тестирования молекул-кандидатов, предназначенных для лечения широкого спектра респираторных заболеваний, для которых активация канонического пути активации NF-κB и избыточная продукция IL-6 являются характерными особенностями. К числу таких заболеваний относятся пневмонии различной этиологии, хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелый острый респираторный синдром при COVID-19.

Заключение

В настоящей работе представлена экспериментальная модель «цитокинового шторма», острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Модель характеризуется высокой летальностью, диффузным альвеолярным поражением легких и многократным повышением интерлейкина-6 в тканях легкого. Эта модель является «стерильной», т. е. исключает использование патогенов в моделировании ОРДС, не требует связанных с этим специальных условий работы и поэтому может быть широко использована для оценки эффективности молекул-кандидатов в лечении инфекционных респираторных заболеваний, сопровождающихся повышенной активностью IL-6, в т. ч. вирусных пневмоний и COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармако моделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с. [Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodirovaniya* [Biomedicine alternatives. Vol. 1. Fundamentals of biomedicine and pharmacomodeling]. Moscow: Izdatel'stvo VPK, 2007. 320 p. (In Russian)].
- Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004. 607 с. [Karkischenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya* [Basics of biomodeling]. Moscow: Mezhsakademicheskoye Izdatel'stvo VPK, 2004. 607 p. (In Russian)].
- Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 p. [Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskih issledovaniyah [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
- Aoyagi T., Yamamoto N., Hatta M., Tanno D., Miyazato A., Ishii K., et al. Activation of pulmonary invariant NKT cells leads to exacerbation of acute lung injury caused by LPS through local production of IFN- γ and TNF- α by Gr-1+ monocytes. *Int. Immunol.* 2011;23(2):97–108.
- Bacci M.R., Leme R.C., Zing N.P., Murad N., Adams F., Hinnig P.F., et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015;48(5):427–432.
- Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., et al. ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1065–1072.
- Crosby C.M., Kronenberg M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(9):559–574.
- D'Alessio F.R. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS. *Methods Mol. Biol.* 2018;1809:341–350.
- Davey R.T. Jr., Lynfield R., Dwyer D.E., Losso M.H., Cozzi-Lepri A., Wentworth D., et al. INSIGHT FLU 002 & 003 Study Groups. The association between serum biomarkers and disease outcome in influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: results of two international observational cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e57121.
- Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13–24.
- Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1021–1028.
- Kudo D., Toyama M., Aoyagi T., Akahori Y., Yamamoto H., Ishii K., et al. Involvement of high mobility group box 1 and the therapeutic effect of recombinant thrombomodulin in a mouse model of severe acute respiratory distress syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2013;173(2):276–287.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017;2. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102537.
- Ogawa C., Liu Y.J., Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy. *Curr. Bioact. Compd.* 2011;7(3):180–197.
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.* 2019;247(5):672–685.
- Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012;8(9):1281–1290.
- Zhao J., Li X., Gao Y., Huang W. Risk factors for the exacerbation of patients with 2019 Novel Coronavirus: A meta-analysis. *Int. J. Med. Sci.* 2020;17(12):1744–1750.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Помыткин Игорь Анатольевич*, к.х.н.,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического
агентства России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Igor A. Pomytkin*, Cand. Sci. (Chem.), Scientific
Center of Biomedical Technologies of the Federal
Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Нестеров Максим Сергеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Петрова Наталья Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: m-sklad@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Yuriy V. Fokin, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Maxim S. Nesterov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Nataliya V. Petrova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: m-sklad@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author