

## БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЁГОЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ ПОСРЕДСТВОМ ИНТРАТРАХЕАЛЬНОЙ ИНСТИЛЛЯЦИИ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

Л.А. Табоякова\*, О.В. Алимкина, Н.С. Огнева, Е.С. Савченко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

На мелких и крупных лабораторных животных изучена и оптимизирована под задачи НЦБМТ ФМБА России методика эндотрахеального введения. С помощью интратрахеальной инстилляций сенсibiliзирующих веществ создана и апробирована в доклинических исследованиях биомодель коронавирусной пневмонии.

**Ключевые слова:** интратрахеальная инстилляционная, лёгкие, биомоделирование, доклинические исследования, лабораторные животные

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Табоякова Л.А., Алимкина О.В., Огнева Н.С., Савченко Е.С. Биомоделирование лёгочных патологий посредством интратрахеальной инстилляций сенсibiliзирующих веществ лабораторным животным. *Биомедицина*. 2021;17(3E):95–98. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-95-98>

Поступила 22.03.2021

Принята после доработки 13.05.2021

Опубликована 20.10.2021

## BIOMODELING OF PULMONARY PATHOLOGIES BY MEANS OF INTRATRACHEAL INSTILLATION OF SENSITIZING SUBSTANCES IN LABORATORY ANIMALS

Lidiya A. Taboyakova\*, Oksana V. Alimkina, Nastasya S. Ogneva, Elena S. Savchenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

A method for endotracheal administration was studied and optimized for the tasks of the Scientific Centre for Biomedical Technologies (SCBMT), Russia, on small and large laboratory animals. By means of intratracheal instillation of sensitizing substances, a biomodel of coronavirus pneumonia was created and tested in preclinical studies.

**Keywords:** intratracheal instillation, lungs, biomodelling, preclinical studies, laboratory animals

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

**For citation:** Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Ogneva N.S., Savchenko E.S. Biomodeling of Pulmonary Pathologies by Means of Intratracheal Instillation of Sensitizing Substances in Laboratory Animals. *Journal Biomed*. 2021;17(3E):95–98. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-95-98>

Submitted 22.03.2021

Revised 13.05.2021

Published 20.10.2021

Доклинические исследования фармакологических препаратов проводятся с введением тестируемых средств лабораторным животным разными путями — внутрижелудочно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, внутривенно и т. д. Выбор способа введения прежде всего зависит от планируемого метода применения лекарственного средства в клинической практике [1–3].

Для введения препаратов в лёгкие применяется ингаляция и интратрахеальная инстилляция. Ингаляция основана на вдыхании газообразных и летучих веществ, жидкостных аэрозолей и порошков определённого размера частиц естественным способом или искусственно, с применением специальных устройств-распылителей (ингаляторов).

Интратрахеальная инстилляция предполагает введение вещества непосредственно в трахею животным (у людей — эндотрахеальное введение). Метод широко используется в т. ч. для проверки респираторной токсичности и по сравнению с ингаляцией позволяет лучше контролировать дозу и местонахождение вещества (без попадания в ЖКТ, на кожу, в общий кровоток), он экономически выгоднее, т. к. позволяет использовать меньшие количества веществ, не оказывает влияния на исследователей. К особенностям метода относится нефизиологический характер (обходя верхние дыхательные пути), медленное выведение веществ [4].

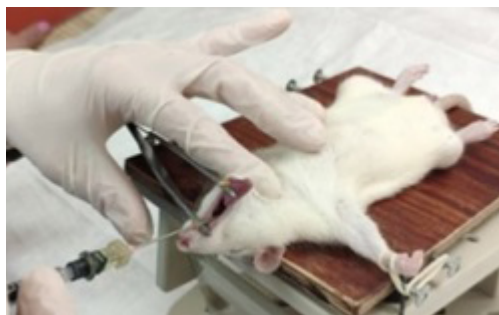
В биомедицинских исследованиях интратрахеальная инстилляция применяется для изучения фармакологической активности и безопасности исследуемого препарата, а также представляет особый интерес при моделировании патологии органов дыхательной системы. Наряду с инвазивным (инъекция непосредственно в трахею) возможен и неинвазивный способ инстилляций, через глотку с помощью интратрахеального зонда. Введение проводится

под общим наркозом во избежание травмирования животных и требует от специалистов определённых знаний и технических навыков.

Наиболее простым и малоинвазивным способом является введение через ротоглотку зондом. Для проведения этой процедуры могут применяться металлические атравматические зонды для внутрижелудочного введения. После наркотизирования животного фиксируют в положении лёжа на спине, зонд вводят в ротовую полость, между голосовыми связками. С помощью небольшого надавливания на надгортанный хрящ проводят инструмент в просвет трахеи до уровня её бифуркации и осуществляют введение (рис. 1). При введении крысам можно ориентироваться на тактильные ощущения зонда в проекции трахеи. С мышами по причине слишком мелкого размера животных этот критерий контроля правильности попадания затруднителен. Для проверки расположения инструмента в респираторном, а не в желудочно-кишечном тракте применяется аккуратное введение воздуха шприцем в эндотрахеальный зонд. Если инструмент находится в респираторном тракте, наблюдают подъём грудной клетки, подтверждающий наполнение лёгких воздухом. Улучшить визуализацию надгортанника и точность попадания в трахею возможно с применением эндоскопа.

При использовании иглы прокол осуществляется в среднюю треть шеи или область трахеи ближе к грудной стенке (рис. 2). Шёрстный покров в месте введения иглы в трахею выбривается, место инъекции дезинфицируется, разводят края раны и слюнная железа, игла устанавливается между кольцами трахеи и осуществляется введение необходимого количества препарата, затем проводится ушивание раны.

Интратрахеальная инстилляция веществ мини-свиньям осуществляется методом интубации (рис. 3). Животное вводит-



**Рис. 1.** Интратрахеальная инстилля́ция вещества крысам с помощью зонда.

**Fig. 1.** Intratracheal instillation of a substance into rats using a probe.



**Рис. 2.** Интратрахеальная инстилля́ция вещества мышам с помощью иглы.

**Fig. 2.** Intratracheal instillation of a substance into mice using a needle.

ся в глубокий наркоз, чтобы снять кашлевой рефлекс, укладывается в грудном положении и фиксируется, исключая перемещения с боку на бок. Рот широко раскрывается и при сильно вытянутом языке визуализируется хрящевой надгортанник. С помощью ларингоскопического клинка в просвет гортани вводится интубационная трубка, максимально по нижней стенке гортани.

В исследованиях, проведённых сотрудниками НЦБМТ ФМБА России, апробирована методика интратрахеальной инстилля́ции препаратов мелким и крупным лабораторным животным. В частности, установлено, что допустимый объём вводимого вещества мышам составляет 0,02–0,06 мл, крысам — 0,25–0,6 мл, мини-свиньям — 0–1 мл/кг живого веса.

На мышах инбредных линий (C57BL/6Y, CBA/Jac, BALB/c и др.), крысах Вистар и мини-свиньях светлогорской популяции с помощью процедур интратрахеальной инстилля́ции  $\alpha$ -галактозилцерамида, бактериального липополисахарида и сенсibiliзирующих агентов создана биологическая модель лёгочной патологии, характеризующаяся диффузным альвеолярным поражением, пневмонией и высокой летальностью, что позволило воспроизвести существенные признаки острого респираторного дистресс-синдрома и «цито-



**Рис. 3.** Интратрахеальная инстилля́ция вещества мини-свиньям методом интубации.

**Fig. 3.** Intratracheal instillation of a substance into mini pigs by intubation.

кинового шторма», возникающие в т. ч. при вирусных инфекциях. С применением данной биомодели проведены доклинические исследования инновационных лекарственных средств, эффективных в борьбе с COVID-19.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004:607. [Karkischenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya [Basics of biomodeling]*. Moscow: Mezhakademicheskoye Izdatel'stvo VPK, 2007:320. (In Russian)].
2. Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В., Рыбакова А.В., Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Возможные пути и объёмы введения лекарственных средств лабораторным животным. *Международный вестник ветеринарии*. 2013;3:78–83. [Makarenko I.E., Avdeeva O.I., Vanatiev G.V., Rybakova A.V., Khodko S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Vozmozhnye puti i ob'emny vvedeniya lekarstvennykh sredstv laboratornym zivotnym [Possible routes and volumes of drug administration to laboratory animals]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii [International Veterinary Bulletin]*. 2013;3:78–83. (In Russian)].
3. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010:358. [*Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]*. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010:358. (In Russian)].
4. Трофимец Е.И., Макарова М.Н., Кательникова А.Е., Крышень К.Л. Эндотрахеальный способ введения лекарственных средств лабораторным животным. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020;2:65–75. [Trofimits E.I., Makarova M.N., Katel'nikova A.E., Kryshen' K.L. Endotraheal'nyj sposob vvedeniya lekarstvennykh sredstv laboratornym zivotnym [Endotracheal drug administration to laboratory animals]. *Laboratornye zivotnye dlya nauchnykh issledovaniy [Laboratory Animals for Science]*. 2020;2:65–75. (In Russian)]. DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-08.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Табоякова Лидия Александровна\*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: [lida-vet@mail.ru](mailto:lida-vet@mail.ru)

Алимкина Оксана Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

Огнева Настасья Сергеевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

Савченко Елена Сергеевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

Lidiya A. Taboyakova\*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: [lida-vet@mail.ru](mailto:lida-vet@mail.ru)

Oksana V. Alimkina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

Nastasya S. Ogneva, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

Elena S. Savchenko, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author