

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В.А. Пугач^{1,*}, Н.И. Волошин², П.А. Махрачев¹, М.А. Тюнин¹, Е.А. Суворова¹,
К.И. Таборская¹, В.В. Салухов²

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

На экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома установлено, что в качестве легковоспроизводимых параметров оценки эффективности и безопасности различных схем терапии глюкокортикостероидами могут быть рекомендованы показатели жизнеспособности клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, расчетные значения индекса проницаемости аэрогематического барьера, а также другие рутинные цитологические и биохимические показатели.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, крысы, липополисахарид, глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пугач В.А., Волошин Н.И., Махрачев П.А., Тюнин М.А., Суворова Е.А., Таборская К.И., Салухов В.В. Подходы к оценке эффективности и безопасности использования глюкокортикостероидных препаратов на экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2025;21(3):117–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-117-121>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 11.08.2025

Опубликована 10.09.2025

APPROACHES TO EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT OF GLUCOCORTICOSTEROID DRUGS IN EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Victoria A. Pugach^{1,*}, Nikita I. Voloshin², Pavel A. Makhrachev¹, Mikhail A. Tyunin¹,
Eugenia A. Suvorova¹, Ksenia I. Taborskaya¹, Vladimir V. Salukhov²

¹ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6

An experimental model of acute respiratory distress syndrome was used to determine the following easily reproducible parameters for assessing the efficacy and safety of various glucocorticosteroid therapy regimens: cell viability in bronchoalveolar lavage fluid, calculated values of air-blood barrier permeability index, as well as other routine cytological and biochemical indicators.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, rats, lipopolysaccharide, glucocorticosteroids, efficacy, safety

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

For citation: Pugach V.A., Voloshin N.I., Makhrachev P.A., Tyunin M.A., Suvorova E.A., Taborskaya K.I., Salukhov V.V. Approaches to Efficacy and Safety Assessment of Glucocorticosteroid Drugs in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal Biomed.* 2025;21(3):117–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-117-121>

Submitted 01.04.2025

Revised 11.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Важнейшим направлением патогенетической терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) служит применение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Несмотря на стремительный рост исследований, посвященных оптимизации режимов назначения ГКС, степень разработанности проблемы оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы при ОРДС остается низкой [2]. Ввиду того что в большинстве опубликованных работ представлены разнородные выборки пациентов и отсутствует прямое сравнение эквивалентных доз ГКС при ОРДС, невозможно сделать вывод о достаточном противовоспалительном действии препаратов и оптимальном соотношении пользы/риска при их дозировании [3]. В связи с этим представляются актуальными доклинические исследования по разработке легко воспроизводимых в экспериментальной практике подходов к оценке эффективности и безопасности использования ГКС на фоне ОРДС, что и послужило целью настоящей работы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 100 самцах нелинейных крыс массой тела 310–350 г (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.). ОРДС моделировали интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* (“Sigma-Aldrich”, США) (n=20) в соответ-

ствии с методикой [1]. В качестве контроля использовали животных после инстилляции фосфатно-солевого буфера (n=20). Через 3 ч крысам внутримышечно вводили р-р дексаметазона в следующих режимах: в дозе 0,52 мг/кг (эквивалентно 6,0 мг/сут для человека) 1 р./сут в течение 7 сут (n=20), в дозе 1,71 мг/кг (эквивалентно 20,0 мг/сут для человека) 1 р./сут в течение 7 сут (n=20), в дозе 8,00 мг/кг (эквивалентно 93,0 мг/сут, т.е. пульс-терапии для человека) 1 р./сут в течение 3 сут (n=20). Через 7 сут у всех выживших и контрольных животных оценивали степень выраженности отека легких посредством расчета массового коэффициента органа, затем отбирали его образцы для исследования гистопатологических изменений, а также пробы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и венозной крови. В БАЛЖ исследовали биохимические показатели, общее количество клеток (цитоз), их жизнеспособность (% живых клеток) (счетчик клеток C100, “RWD Life Science”, Китай), а также выполняли подсчет эндопульмональной цитогаммы. Пробы венозной крови использовали для выполнения клинического (анализатор BC-2800Vet, “Mindray”, Китай) и биохимического анализа (анализатор ChemWell 2910, “Awarenes Technology”, США). Статистическую обработку результатов проводили при помощи непараметрической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После введения липополисахарида выживаемость крыс на фоне ОРДС составила 40%, при этом массовый коэффициент легких у выживших особей был увеличен на 134% ($p<0,05$) в сравнении с контроль-

ными животными. Основными гистопатологическими паттернами ОРДС были проявления альвеолита, эмфиземы, ателектазы, тромбозы мелких сосудов и геморрагии, что соответствует результатам предыдущих исследований [1]. Введение крысам

Таблица. Показатели в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в крови у крыс после моделирования ОРДС и введения дексаметазона в различных дозах, (Me [Q1; Q3])

Table. Parameters of bronchoalveolar lavage fluid and blood in rats after acute respiratory distress syndrome (ARDS) and administration of dexamethasone in various doses, (Me [Q1; Q3])

Показатели	Экспериментальные группы:				
	Контроль	ОРДС	ОРДС + дексаметазон (0,52 мг/кг)	ОРДС + дексаметазон (1,71 мг/кг)	ОРДС + дексаметазон (8,00 мг/кг)
Бронхоальвеолярная лаважная жидкость					
Общее количество клеток, 10^7 /мл	6,02 [4,04; 6,81]	18,06* [14,45; 24,28]	9,47# [6,92; 13,31]	9,08# [8,77; 13,25]	8,67# [6,60; 11,00]
Живые клетки, %	92,50 [89,75; 94,00]	83,50 [82,73; 85,50]	75,00* [65,00; 87,00]	70,00*# [40,50; 78,75]	55,50*#^ [43,25; 72,74]
Нейтрофилы, 10^7 /мл	1,36 [0,61; 1,93]	8,86* [7,78; 15,67]	6,05*# [3,94; 7,51]	5,98*# [5,65; 7,97]	5,81*# [3,96; 7,08]
Лимфоциты, 10^7 /мл	2,68 [2,15; 3,01]	2,53 [2,10; 4,77]	1,34*# [1,06; 2,04]	1,25*# [1,17; 1,66]	1,02*# [0,89; 1,26]
Макрофаги, 10^7 /мл	1,84 [1,31; 2,01]	2,47* [2,16; 3,54]	1,69# [1,39; 2,79]	1,42# [1,28; 2,94]	1,57# [1,23; 2,21]
Общий белок, г/л	0,59 [0,37; 0,76]	2,31* [1,80; 2,91]	1,63*# [1,22; 1,81]	2,31* [2,12; 3,16]	2,62*^ [2,10; 3,99]
Альбумин, г/л	0,20 [0,18; 0,23]	0,59* [0,39; 1,00]	0,49* [0,34; 1,08]	0,88* [0,49; 1,86]	1,37*^ [0,64; 1,86]
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	43,28 [25,65; 57,71]	203,86* [138,50; 299,04]	212,22* [177,77; 289,39]	261,83* [128,16; 277,33]	266,03* [216,36; 283,54]
Кровь					
Лейкоциты, 10^9 /л	7,25 [6,83; 8,23]	13,52* [10,81; 15,13]	7,52# [6,21; 9,88]	7,68# [6,56; 9,85]	7,34# [6,03; 9,73]
Гранулоциты, 10^9 /л	1,85 [1,63; 2,36]	8,35* [6,08; 9,36]	4,35*# [3,77; 5,21]	4,34*# [3,80; 5,37]	4,22*# [3,44; 5,16]
Лимфоциты, 10^9 /л	5,25 [4,83; 5,60]	5,38 [4,34; 5,86]	2,43*# [2,31; 3,14]	2,17*# [1,98; 3,07]	2,19*# [1,78; 2,43]
Моноциты, 10^9 /л	0,15 [0,10; 0,20]	0,29 [0,17; 0,31]	0,91*# [0,50; 1,52]	1,11*# [0,63; 1,55]	0,92*# [0,61; 1,56]
Общий белок, г/л	53,65 [45,84; 65,08]	67,07 [62,97; 70,27]	73,81*# [71,24; 76,32]	77,11*# [71,75; 81,28]	75,40*# [71,47; 78,48]
Альбумин, г/л	31,23 [30,31; 32,84]	32,02 [30,67; 32,40]	38,42*# [36,37; 40,65]	38,80*# [36,31; 43,87]	38,68*# [35,63; 42,25]
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	190,63 [121,83; 236,44]	699,59* [501,61; 1044,56]	484,61*# [271,93; 534,45]	565,00* [436,00; 626,32]	520,75* [395,96; 645,15]
Индекс проницаемости	0,010 [0,008; 0,014]	0,035* [0,023; 0,044]	0,022# [0,017; 0,025]	0,032* [0,028; 0,044]	0,033*^ [0,028; 0,050]

Примечание: * — различия статистически значимы относительно животных контрольной группы ($p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); # — различия статистически значимы относительно животных после моделирования ОРДС ($p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); ^ — различия статистически значимы относительно животных после моделирования ОРДС и введения минимальной дозы дексаметазона ($p<0,05$, критерий Манна–Уитни).

Note: * — differences are statistically significant relative to the control ($p<0,05$, Kruskal–Wallis test); # — differences are statistically significant relative to the ARDS group ($p<0,05$, Kruskal–Wallis test); ^ — differences are statistically significant relative to the ARDS group with minimal dose of dexamethasone administration ($p<0,05$, Mann–Whitney test).

дексаметазона в минимальной и средней дозах на фоне ОРДС увеличивало их выживаемость до 70% ($p<0,05$), а в максимальной дозе препарата — до 60% ($p<0,1$), при этом степень уменьшения массового коэффициента лёгких после введения всех доз ГКС была одинаковой и составила в среднем 28% по отношению к животным без применения терапии ($p<0,05$). Несмотря на общую направленность противовоспалительных эффектов дексаметазона после применения максимальной дозы ГКС, количество тромбозов мелких сосудов и геморрагий в лёгких было выше ($p<0,05$) в сравнении с использованием минимальной дозы препарата. В БАЛЖ на фоне ОРДС отмечали увеличение общего количества клеток (цитоза), числа нейтрофилов и макрофагов, содержания общего белка, альбумина и лактатдегидрогеназы ($p<0,05$); в крови определяли лейкоцитоз, гранулоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы, увеличение индекса проницаемости аэрогематического барьера (рассчитывали как отношение уровня общего белка в БАЛЖ к уровню этого показателя в крови) ($p<0,05$) (табл.).

После введения крысам дексаметазона во всех исследованных дозах выявляли реализацию местных и системных противовоспалительных эффектов, характерных для препаратов данной группы [2, 3]. Показателями системного катаболического действия дексаметазона у животных выступали повышение уровней общего белка

и альбумина в крови ($p<0,05$), а признаками иммуносупрессии при использовании ГКС — лимфоцитопения, уменьшение количества лимфоцитов в БАЛЖ, а также дозозависимое снижение процента живых клеток ($p<0,05$). Уменьшение проницаемости аэрогематического барьера по показателю общего белка в БАЛЖ ($p<0,05$) определяли только после введения минимальной дозы дексаметазона, что подтверждалось также расчетными значениями индекса ($p<0,05$).

Заключение

На модели ОРДС показано, что введение крысам дексаметазона в минимальной дозе, составляющей 0,52 мг/кг (эквивалентно 6,0 мг/сут для человека), не только не уступает по выраженности местных и системных противовоспалительных эффектов в сравнении с применением ГКС в высоких дозах (эквивалентных 20,0 мг/сут и пульс-терапии для человека), но и служит более безопасным режимом дозирования препарата. С учетом катаболического и иммуносупрессивного действия у ГКС определение индекса проницаемости аэрогематического барьера и жизнеспособности клеток (лейкоцитов) в БАЛЖ, а также других представленных рутинных цитологических и биохимических показателей может быть рекомендовано в качестве легковоспроизводимых параметров оценки эффективности и безопасности различных схем глюкокортикостероидной терапии на фоне экспериментального ОРДС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Левчук Е.В., Строкина Е.И., Ельцов А.А. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica*. *Биомедицина*. 2021;17(3):84–89. [Pugach V.A., Tyunin M.A., Ilinskiy N.S., Levchuk E.V., Strokin E.I., Eltsov A.A. Eksperimental'naya model' pryamogo ostrogo povrezhdeniya legkih u krys, vyzvannogo intratracheal'nym vvedeniem lipopolisaharida *Salmonella enterica* [An experimental model of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of lipopolysaccharide from *Salmonella enterica*]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3):84–89. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.
2. Jayasimhan D., Matthay M.A. Corticosteroids in adults with acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia. *BJA Educ*. 2023;23(12):456–463. DOI: 10.1016/j.bjae.2023.08.00.

3. Zhao Y., Yao Z., Xu S., Yao L., Yu Z. Glucocorticoid therapy for acute respiratory distress syndrome: Current

concepts. *Journal of intensive medicine*. 2024;4(4):417–432. DOI: 10.1016/j.joint.2024.02.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пугач Виктория Александровна*, к.б.н., доц.,
ФГБУ «Государственный научно-исследователь-
ский испытательный институт военной медици-
ны» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Victoria A. Pugach*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc.
Prof., State Scientific Research Testing Institute
of Military Medicine of the Ministry of Defence
of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Волошин Никита Игоревич, к.м.н., ФГБВОУ
ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Минобороны России;
преподаватель;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Nikita I. Voloshin, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov
Military Medical Academy of the Ministry
of Defence of Russia;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Махрачев Павел Алексеевич, ФГБУ «Государ-
ственный научно-исследовательский испы-
тательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Pavel A. Makhrachev, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Тюнин Михаил Александрович, к.м.н., ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Mikhail A. Tyunin, Cand. Sci. (Med.), State
Scientific Research Testing Institute of Mili-tary
Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Суворова Евгения Александровна, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Eugenia A. Suvorova, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Таборская Ксения Игоревна, ФГБУ «Государ-
ственный научно-исследовательский испы-
тательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Ksenia I. Taborskaya, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н.,
проф., ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» Минобороны
России;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
S.M. Kirov Military Medical Academy of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author