

Перспективы применения окисленного декстрана для профилактики вирусных пневмоний и фиброза легких

А.В. Троицкий¹, Л.А. Черданцева³, Т.Н. Быстрова¹,
Е.Г. Новикова^{1,2}, Г.У. Ука¹, О.В. Гришин¹, Е.А. Лядов⁴

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

²ООО «Региональный медико-диагностический центр», Новосибирск

³Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

⁴Городской туберкулезный санаторий «Сосновый бор», Санкт-Петербург

Prospects for the use of oxidized dextran for the prevention of viral pneumonia and pulmonary fibrosis

A. Troitsky¹, L. Cherdantseva³, T. Bystrova¹,
E. Novikova^{1,2}, G. Uka¹, O. Grishin¹, E. Lyadov⁴

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

²LLC «Regional Medical and Diagnostic Center», Novosibirsk

³Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan

⁴City tuberculosis sanatorium «Sosnovy Bor», St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Обоснование исследования. Актуальность исследования обусловлена большим количеством фиброзных осложнений при вирусной интерстициальной пневмонии при COVID-19. **Цель исследования:** оценить терапевтическую эффективность ингаляционного введения 2% раствора окисленного декстрана на модели *in vivo*, имитирующей интерстициальную пневмонию при COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на мышах линии АСR. Интерстициальную пневмонию у мышей вызывали интраназальным введением липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС). После интраназального введения мышам ЛПС ингаляции 2% раствора окисленного декстрана и контрольного раствора (физиологический

раствор) осуществляли с помощью ультразвукового ингалятора. Через сутки животных забивали и готовили стандартные гистологические срезы легочной ткани с последующей морфометрической оценкой результатов. **Результаты исследования.** Ингаляционное введение 2% раствора окисленного декстрана позволяет практически в 2 раза сократить все морфологические проявления ЛПС индуцированной пневмонии по морфометрическим показателям: численная плотность сосудов с признаками гемоциркуляторных нарушений, численная плотность тромбированных сосудов, процент тромбированных сосудов, объемная плотность кровоизлияний, объемная плотность ателектазов, объемная плотность клеточного воспалительного инфильтрата. **Заключение.** Ингаляционное

введение растворов окисленного декстрана может быть весьма перспективным методом профилактики фиброза легких при COVID-19.

Ключевые слова: окисленный декстран, пневмония, фиброз легких

Summary

Study background. The relevance of the study arises from the large number of fibrotic complications in viral interstitial pneumonia in COVID-19. **Objective:** to evaluate the therapeutic efficacy of inhaling 2% oxidised dextran solution in an in vivo model simulating interstitial pneumonia in COVID-19. **Materials and methods.** The studies were performed on ACR mice. Interstitial pneumonia in mice was induced by intranasal administration of *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS). After intranasal administration of LPS to mice, 2% solution of oxidised dextran or control (saline) solution were inhaled

via ultrasonic inhaler. One day later, the animals were killed, and standard histological sections of lung tissue were prepared with subsequent morphometric evaluation of the results. **Results with data.** inhalation of a 2% solution of oxidised dextran makes it possible to almost halve all morphological manifestations of LPS-induced pneumonia in terms of morphometric parameters: the numerical density of vessels with signs of hemocirculatory disorders, the numerical density of thrombosed vessels, the percentage of thrombosed vessels, the volumetric density of hemorrhages, the volumetric density of cellular inflammatory infiltrate. **Conclusion.** Inhalation of oxidised dextran solutions may be a very promising method for the prevention of interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis in COVID-19.

Key words: oxidised dextran, pneumonia, pulmonary fibrosis

Введение

К осени 2021 г. в России зарегистрировано почти 7 млн заболевших COVID-19, а смертность составила 2,65%. К настоящему времени установлено, что вирус SARS-CoV-2 вызывает поражение легких у большинства пациентов, что может проявляться при компьютерной томографии (КТ) еще до появления положительных лабораторных тестов и развернутой клинической картины [1]. По данным метаанализа на основе КТ 2150 больных, изменения по типу «матового стекла» обнаружены у 78% с легкой и средней степенью тяжести, а инфильтративные изменения (по типу консолидации) — у 34%, в то время как у больных с тяжелой формой течения — в 82 и 61% случаев соответственно [2].

Одним из осложнений пневмонии COVID-19 [3] и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является фиброз легких [3, 4]. Хотя частота развития и механизм формирования фиброза легких еще точно не изучены, известно, что фиброз развивается примерно у 1/3 пациентов, поступивших в специализированные «ковидные» стационары [5, 6]. Учитывая, что фиброз легких может развиваться и у негоспитализированных пациентов, очевидно, это осложнение распространено гораздо более широко. Таким образом, имеет место нарастающая проблема разрушительной легочной патологии с тяжелым остаточным фиброзом легких и длительной или даже постоянной кислородной зависимостью, что многократно увеличивает нагрузку на пульмонологическое звено здравоохранения.

Опыт лечения постковидного фиброза за рубежом ограничивается схемой, применяющейся при идиопатическом легочном фиброзе, и включает ингибиторы ангиокиназы, блокирующие внутриклеточную передачу сигналов, важных для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического легочного фиброза [7]. Препараты зарегистрированы в России, но высокая стоимость существенно ограничивает их широкое применение.

Другой подход к проблеме предлагают в Великобритании [8]. Он основан на применении стероидной терапии преднизолоном у больных с распространенным пневмонитом с 1-й недели острого течения COVID-19. Авторы полагают, что подобная тактика уменьшает вероятность легочного фиброза и способствует постепенному восстановлению функции внешнего дыхания.

В действующих российских рекомендациях [9] отмечается, что «после перенесенного COVID-19 у многих пациентов в легких формируются выраженные остаточные изменения в виде фиброза». Однако методы профилактики и/или лечения пока не представлены.

Существует отечественный препарат Лонгидаза, в показаниях к применению которого указаны пневмофиброз, интерстициальная пневмония и фиброзирующий альвеолит. Предполагается, что действующее вещество Лонгидазы — бовгиалурунидаза азоксимер — деполимеризует гликозаминогликаны, за счет чего уменьшается отечность тканей, «уплощаются рубцы» и «уменьшается спаечный процесс» [10]. Эффективность Лонгидазы в отношении формирования фибро-

за на модели развития пневмофиброза легких у крыс была показана в работах [12, 13], но применявшиеся дозы были в 10 раз выше рекомендуемых к применению у человека с учетом эквивалентного пересчета.

Вместе с этим в единственной доступной научно-клинической публикации [11] применение Лонгидазы на фоне глюкокортикостероидов было показано лишь при фиброзирующем альвеолите на 30 больных в сравнении с 15 больными группы сравнения. Применение Лонгидазы в течение 6 мес по ряду клинических и функциональных параметров показало достоверно положительную динамику, в то время как в группе контроля наблюдалась обратная тенденция. При этом пока Лонгидаза не упоминается ни в клинических рекомендациях, ни в последних работах, посвященных лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких [14].

Таким образом, нарастающая распространенность фиброза легких, ограничивающего функцию внешнего дыхания и формирующего основу для таких инвалидирующих заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь и эмфизема легких, представляет серьезную угрозу и требует поиска эффективных средств как для профилактики, так и для лечения этого осложнения.

Одним из таких средств, воздействующим на все звенья патогенеза вирусной пневмонии с ОРДС и фиброза легких, может быть окисленный декстран. Окисленный декстран является наиболее перспективным полисахаридным носителем для иммобилизации ферментов, фармакологических субстанций и, благодаря своим свойствам, может быть использован для создания различных лекарственных форм с высокой противовоспалительной и антифибротической активностью в сочетании с минимальной токсичностью в отношении живых клеток организма. На базе Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины был проведен цикл доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* по комплексному исследованию окисленного декстрана и иммобилизованных на нем фармацевтических субстанций для лечения и профилактики патологических процессов различного этиопатогенеза. Результатом данных исследований явился выбор окисленного декстрана в качестве биodeградируемого носителя для иммобилизации гидразида изоникотиновой кислоты и создание комплексного противотуберкулезного препарата Декстразид, который в ходе доклинических испытаний показал высокую терапевтическую и противовоспалительную эффективность в сочетании с высокой антифибротической активностью и низкой токсичностью. Особенно эффективной была липосомальная форма данного препарата Декстразид ЛФ, которая оказалась эффективной не только при парентеральном, но и при ингаляционном способе

введения [15–17]. Главным фармакологическим преимуществом данных средств является способность окисленного декстрана доставлять иммобилизованный на нем туберкулостатический препарат изониазид в макрофаги за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза. Как известно, именно макрофаги вследствие незавершенности фагоцитоза являются классическим очагом персистенции внутриклеточной популяции *M. tuberculosis*. За счет эффекта селективной векторной доставки и достигается высокая терапевтическая эффективность нового противотуберкулезного препарата.

Помимо этого, было установлено, что окисленный декстран обладает весьма ценным фармакологическим свойством — способностью активировать макрофаги. Это приводит к увеличению секреции макрофагами противовоспалительных цитокинов. В активированных окисленным декстраном макрофагах многократно повышается частота фагосомно-лизосомальных слияний, что позволяет избежать развития феномена незавершенности фагоцитоза — основы хронизации патологических процессов, одной из причин которых является внутриклеточная персистенция инфекционного агента (микобактериозы, кандидозы и вирусные инфекции).

Помимо указанных свойств, окисленный декстран обладает гепатопротекторным действием, что было установлено на моделях *in vivo* [18, 19]. В сочетании со способностью окисленного декстрана активировать макрофаги вышеперечисленные фармакологические свойства могут быть использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в частности при гриппе, обусловленном высокопатогенными штаммами H5N1 и H1N1, что подтверждено на экспериментальных моделях [19].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования является изучение *in vivo* влияния окисленного декстрана при его ингаляционном способе введения на развитие структурных изменений в легких млекопитающих при экспериментальном моделировании повреждения легочной ткани, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, с возможной оценкой перспективы создания лекарственных средств на основе окисленного декстрана для использования в комплексной терапии и в качестве средства профилактики вирусной интерстициальной пневмонии и фиброза легких.

Материалы и методы исследования

Окисленный декстран с молекулярной массой 40 кДа получали модифицированным методом, описанным в патенте RU 2618341, опубл. 03.05.2017

Бюл. № 13. Для ингаляционного введения мышам готовили 2% водный раствор окисленного декстрана.

В качестве биологической модели оценки противовоспалительной эффективности окисленного декстрана у млекопитающих была выбрана модель *in vivo* интерстициальной пневмонии, индуцированной интраназальным введением липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС) [19].

Все исследования *in vivo* выполнены на 30 мышам-самцах линии АСР со средней массой тела 20–25 г. Животные были получены из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск) и в течение 14-дневного карантина и на протяжении исследования находились в стандартных условиях, на стандартной лабораторной диете со свободным доступом к воде и корму.

Перед исследованием животные были разделены на три группы.

1-ю группу (n=10) составили здоровые мыши линии АСР через 24 ч после однократного интраназального введения 20 мкл 0,9% раствора натрия хлорида и последующим выведением из эксперимента через 24 ч.

Во 2-ю группу (контрольную) вошли мыши-самцы линии АСР с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) и последующим выведением из эксперимента через 24 ч.

В 3-ю группу вошли мыши-самцы линии АСР с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) с последующим ингаляционным введением 2% раствора окисленного декстрана с молекулярной массой 40 кДа в течение 5 мин и выведением из эксперимента через 24 ч.

Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом путем дислокации позвонков в шейном отделе. Объектом исследования служили гистологические образцы (срезы) ткани нижней доли правого легкого мышей линии АСР указанных групп исследования. Визуализацию осуществляли методом прямой световой микроскопии с использованием биологического прямого микроскопа AxioImager A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) с инструментами программы AxioVision (rel. 4.12) при увеличении $\times 100$, $\times 200$.

Для светооптического исследования полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и ксилолов с последующим заключением в парафин. Изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм и окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. В срезах образцов легочной ткани мышей оценивали следующие гистологические признаки патологических изменений: степень выраженности интерстициального и альвеолярного отека, гемоциркуляторных нарушений, клеточной воспали-

тельной инфильтрации, деструктивных изменений (участков эмфиземы, ателектазов, дистрофических и некротических изменений бронхиального эпителия). Морфометрию структурных элементов тканей осуществляли с помощью окулярной сетки на 100 точек площадью $3,64 \times 10^4$ мкм² (при определении численной и/или объемной плотности структур) и инструментов программы AxioVision (rel. 4,7).

Полученные морфометрические данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft) с определением средних величин и ошибки среднего для каждой группы исследования, определяли достоверность различий сравниваемых средних величин с использованием t-критерия Стьюдента, при $p < 0,05$.

Биологический эксперимент был проведен в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденным и введенным в действие приказом Ростехрегулирования от 02.12.2009 (№ 544-ст, ГОСТ Р 53434-2009) и с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации.

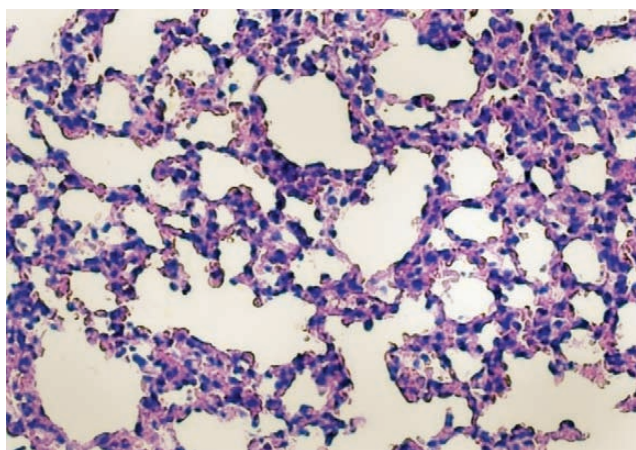
Результаты исследования

При гистологическом исследовании образцов легких животных контрольной группы выявили, что просветы бронхов разного калибра вплоть до бронхиол и просветы альвеол свободны, признаки повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия, а также гемоциркуляторных нарушений отсутствуют.

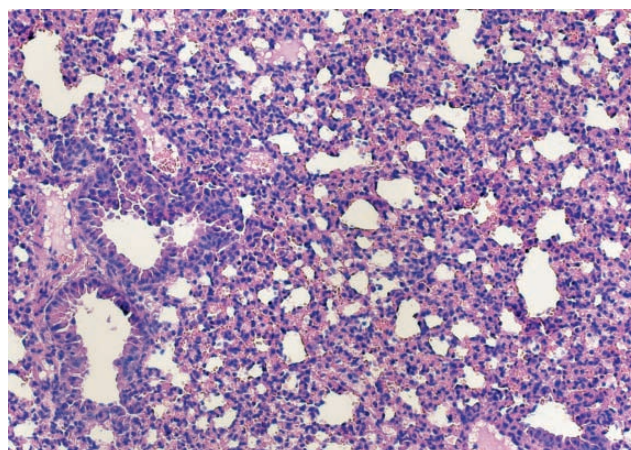
При гистологическом исследовании образцов легких животных с ЛПС-индуцированным воспалением выявили очаговую умеренную и выраженную воспалительную инфильтрацию стенок бронхов и межальвеолярных перегородок с их расширением и формированием очагов ателектаза. При этом клеточный воспалительный инфильтрат носил лимфоцитарно-макрофагальный характер с единичными нейтрофилами. Помимо этого, выявили формирование альвеолярных макрофагов с «пенистой» цитоплазмой (рис. 1).

Также у животных данной группы выявили очаговый слабый и умеренный отек стенок бронхов, умеренную и очаговую выраженную гиперплазию бронхиального эпителия с формированием участков псевдомногорядности эпителия, очагов микрокроза и скоплением серозного экссудата в просвете бронхов среднего и мелкого калибра. Это сопровождалось деформацией и сужением просветов бронхов (рис. 1, б).

Помимо этого, в легких животных данной группы выявили очаговую деструкцию межальвеолярных перегородок с формированием участков эмфизематозных изменений легочной ткани (рис. 2).



а



б

Рис. 1. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС: а — лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами и формирование альвеолярных макрофагов с «пенистой» цитоплазмой; очаговая деструкция межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б — очаговая умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стенок бронхов; очаговая гиперплазия бронхиального эпителия с участками псевдомногоклеточного эпителия, деформация просвета бронхов; умеренное полнокровие сосудов; очаговое расширение межальвеолярных перегородок за счет отека и клеточной воспалительной инфильтрации лимфоцитарно-макрофагального характера с единичными нейтрофилами, очаги ателектазов; очаговое диапедезное геморрагическое пропитывание межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

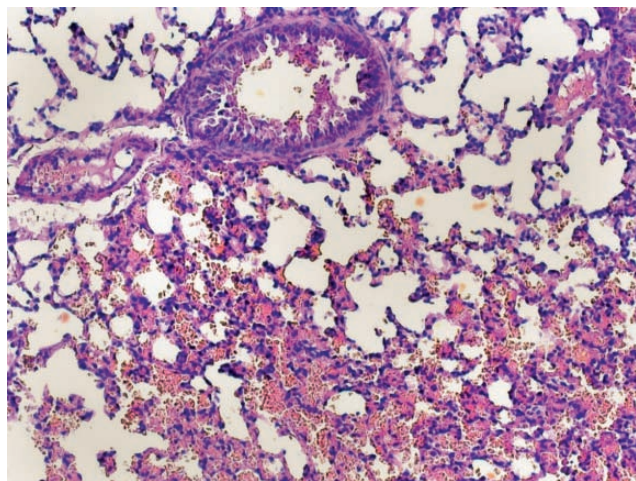


Рис. 2. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС — очаговая выраженная гиперплазия гиперсекреторного эпителия бронха; перибронхиальные участки эмфизематозных изменений легочной ткани; очаговый периваскулярный умеренно выраженный отек; очаговое диапедезное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Помимо очагового умеренного и выраженного полнокровия сосудов разного калибра у животных с ЛПС-индуцированным поражением в легочной ткани были выявлены тромбоз, преимущественно мелких сосудов, формирование очагового периваскулярного отека и участки кровоизлияний (рис. 3, 4).

В образцах легких мышей с лечением ЛПС-индуцированного повреждения легких окисленным декстра-

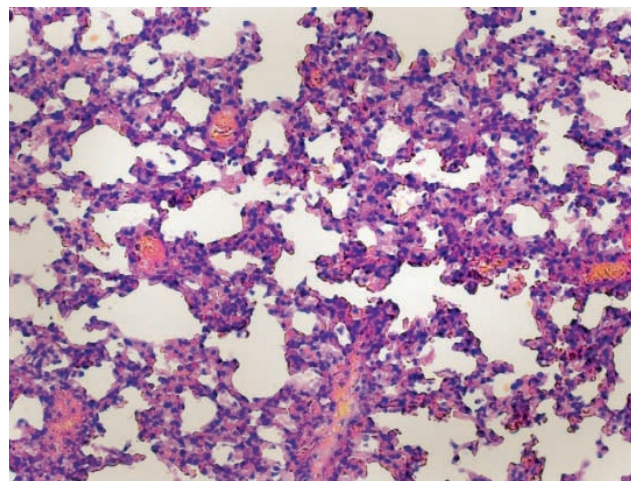


Рис. 3. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС — выраженное полнокровие и тромбоз сосудов легких мелкого калибра; участки эмфизематозных изменений легочной ткани; очаговое утолщение межальвеолярных перегородок с их лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

ном 40 кДа (3-я группа) выявили слабую и очаговую умеренно выраженную лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию стенок бронхов и межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами. В различных отделах бронхиального дерева данные изменения сопровождалась очаговой слабой и умеренной гиперплазией эпителия бронхов (рис. 4, а).

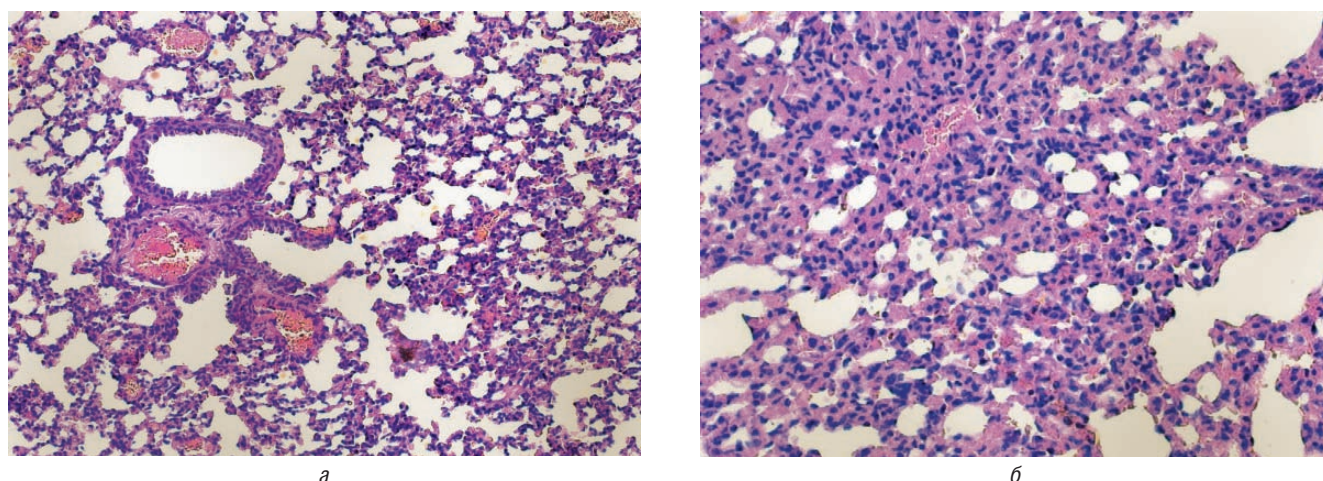


Рис. 4. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР с ЛПС-индуцированным повреждением легких и последующим ингаляционным введением раствора окисленного декстрана 40 кДа, 1-е сутки исследования: *а* — слабая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стенок бронхов и очаговая умеренная клеточная воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; очаги эмфиземы и участки ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Таблица

Структурные изменения в легких мышей линии АСР с ЛПС-индуцированным повреждением легких и при лечении ингаляционной формой окисленного декстрана 40 кДа ($M \pm m$)

Параметры исследования	Группа исследования		
	1-я	2-я	3-я
Численная плотность сосудов с признаками гемоциркуляторных нарушений, N_{ai}	–	23,75 \pm 4,33	12,45 \pm 3,86*
Численная плотность тромбированных сосудов	–	7,62 \pm 1,24	2,55 \pm 1,51*
% тромбированных сосудов	–	32,1	20,5
Объемная плотность кровоизлияний, V_v	–	6,75 \pm 1,25	2,54 \pm 0,21*
Объемная плотность ателектазов, V_v	–	20,37 \pm 2,77	10,36 \pm 4,99*
Объемная плотность клеточного воспалительного инфильтрата, V_v	–	35,63 \pm 5,50	22,63 \pm 8,26

* Достоверность различий величин сравниваемых параметров относительно группы животных с ЛПС-индуцированным поражением легких (2-я группа).

Это сопровождалось меньшими масштабами очаговых деструктивных изменений в легких животных данной группы в виде участков деструкции межальвеолярных перегородок с формированием очаговой эмфиземы, чередующейся с участками ателектазов (рис. 4, *а, б*).

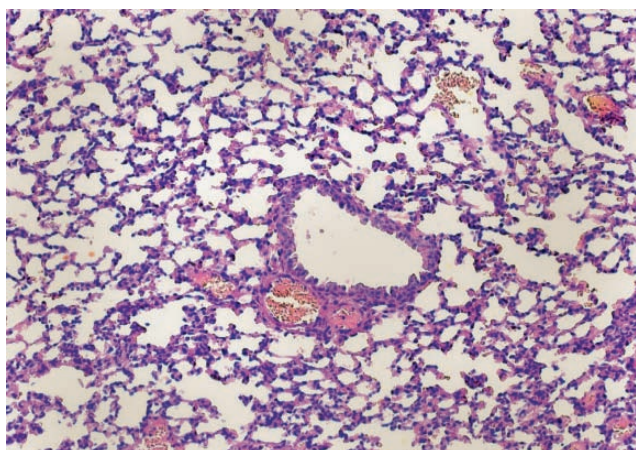
Степень выраженности данных морфологических изменений была меньшей в сравнении со степенью выраженности аналогичных патологических изменений у животных 2-й группы.

При этом величина показателя объемной плотности ателектазов у животных 3-й группы была в 2 раза меньше, чем у животных 2-й группы, а показатель объемной плотности клеточного воспалительного инфильтрата был меньше в 1,6 раза (таблица).

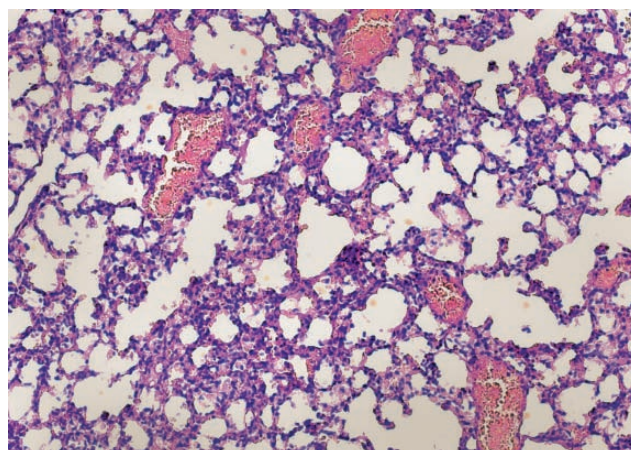
Помимо этого в легких мышей при лечении ЛПС-индуцированного повреждения легких ингаляцион-

ной формой окисленного декстрана 40 кДа, как и у мышей, не получавших лечения, выявили гемоциркуляторные нарушения, которые были выражены в меньшей степени, чем у животных 2-й группы, носили очаговый, преимущественно умеренно выраженный характер и сопровождалась тромбозом единичных мелких сосудов легких и формированием очагового слабого периваскулярного и перибронхиального отека, а также незначительных участков диапедезных кровоизлияний (рис. 5, *а, б*).

При этом показатель численной плотности сосудов легких с признаками гемоциркуляторных нарушений у животных 3-й группы был в 1,9 раза меньше, чем у мышей 2-й группы (см. таблицу). Это сопровождалось у животных при ингаляционном лечении ЛПС-индуцированного повреждения легких формированием достоверно меньших показателей численной



а



б

Рис. 5. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСR с ЛПС-индуцированным повреждением легких и последующим ингаляционным введением раствора окисленного декстрана 40 кДа на 1-е сутки исследования: *а* — слабая очаговая гиперплазия бронхиального эпителия; слабая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; умеренное полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; умеренное полнокровие сосудов с формированием тромбов в отдельных мелких сосудах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

плотности в легочной ткани тромбированных сосудов (в 3 раза) и объемной плотности диапедезных кровоизлияний (в 2,7 раза).

Обсуждение результатов

Как видно из представленных результатов, однократной ингаляции 2% раствора окисленного декстрана достаточно для реализации выраженных протективных свойств данного средства в отношении структурных элементов легочной ткани при ЛПС-индуцированной интерстициальной пневмонии. Принимая во внимание, что выбранная модель экспериментальной интерстициальной пневмонии признана оптимальной моделью воспроизведения структурных повреждений легких млекопитающих [5] и в частности человека, обусловленных вирусом SARS-CoV-2, очевидна потенциальная значительная перспективность ингаляционного способа введения раствора окисленного декстрана в качестве лекарственного средства в комплексной терапии и для профилактики поражения легких при коронавирусной инфекции. При этом отсутствие токсичности окисленного декстрана при парентеральном введении в дозах, в сотни раз превышающих дозу при его ингаляционном способе введения, позволяет рассчитывать на максимальную клиническую безопасность применения лекарственных форм на основе данного средства. В связи с этим орошения слизистых оболочек верхних дыхательных путей аэрозольной формой 2% раствора окисленного декстрана, который обладает способностью активировать в том числе альвеолярные макрофаги, могут быть эффек-

тивным повседневным средством для профилактики COVID-19, а ингаляции 2% раствора окисленного декстрана наиболее целесообразны для профилактики легочных осложнений COVID-19.

Следует отметить, что терапевтическая эффективность ингаляционного введения 2% раствора окисленного декстрана проявляется во всех патофизиологических звеньях развития интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В частности, отмечается отчетливая двукратная регрессия гемоциркуляторных нарушений, которые, как известно, доминируют при вирусных интерстициальных пневмониях и ОРДС, причем эти нарушения, как правило, формируют симптомокомплекс диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Подобный терапевтический эффект также подтверждается почти трехкратным снижением объемной плотности кровоизлияний в ткани легких. Таким образом, можно рассчитывать, что ингаляционное введение окисленного декстрана будет эффективно предупреждать развитие ДВС-синдрома при вирусной интерстициальной пневмонии и ОРДС. В этом аспекте также обращает на себя внимание резкое снижение процента тромбированных сосудов в легочной ткани при ингаляции раствора окисленного декстрана. Это может свидетельствовать об опосредованном тромболитическом действии препарата за счет рецептор-опосредованной активации альвеолярных макрофагов и увеличения выработки ими тканевых протеиназ, которые являются эндогенными фибринолитическими компонентами. Подобное обстоятельство является весьма важным с патоморфологической

и патофизиологической точек зрения, так как установлено, что развитие ДВС-синдрома с тромбоцитарными осложнениями является одним из главных звеньев патогенеза поврежденных легких при пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Выраженное терапевтическое действие окисленного декстрана при ЛПС-индуцированной пневмонии, направленное на коррекцию гемоциркуляторных нарушений, снижение объемной плотности кровоизлияний и процента тромбированных сосудов, может быть приоритетным вектором в лечении вирусных пневмоний и ОРДС, так как направлено на ключевые звенья патогенеза и механизмы развития заболевания. Также на основании полученных данных можно утверждать, что раствор окисленного декстрана при ингаляционном введении обладает значительным противовоспалительным эффектом, что подтверждается снижением показателя объемной плотности клеточного воспалительного инфильтрата в легких. Особенно перспективным с точки зрения лечения легочных осложнений COVID-19 является практически двукратная регрессия объемной плотности очагов ателектаза на модели ЛПС-индуцированной пневмонии.

Таким образом, полученные данные позволяют считать ингаляционное введение окисленного декстрана потенциально весьма перспективным для профилактики и лечения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. При этом выявленная ранее антифибротическая эффективность окисленного декстрана и механизмы ее реализации в отношении данного патологического процесса требуют дальнейшего комплексного изучения. Мы полагаем, что антифибротический эффект также опосредован усилением продукции альвеолярными макрофагами, активированными окисленным декстраном, тканевых гидролаз, в том числе коллагеназ. Как известно, фиброз легких является основным фактором тяжелого повреждения ткани легких при интерстициальной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В настоящее время арсенал медикаментозных средств для борьбы с фиброзом легких после перенесенной вирусной пневмонии весьма ограничен и использование ингаляционного введения растворов окисленного декстрана позволит значительно повысить эффективность лечения этого тяжелого осложнения острых респираторных вирусных инфекций.

Список литературы

1. Udwadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India* 2021 Mar; 38 (Suppl 1): 41–47. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
2. Zheng Y., Wang L., Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J. Med. Virol.* 2021 Jan; 93 (1): 241–249. doi: 10.1002/jmv.26218. Epub 2020 Jul 11.
3. Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S. Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM* 2020; 113 (11): 837–838. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>.
4. Zhang Y., Lu P., Qin H., Zhang Y., Sun X., Song X., Liu J., Peng H. Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan; 133: 111072. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111072.
5. Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S. Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM* 2020; 113 (11): 837–838. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>.
6. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (3): 2557–2560. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
7. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.V., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M., Preston R., Thillai M. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021 May; 18 (5): 799–806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
8. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11. 07.05.2021 [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11. 07.05.2021 (In Russ.)].
9. Лонгидаса. Инструкция по применению: <https://www.longidaza.ru/instruction/> [Longidase. Instructions for use: <https://www.longidaza.ru/instruction/> (In Russ.)].
10. Новиков Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., Баранова О.П., Корзина Н.В., Сперанская А.А., Гичкин А.Ю., Каменева М.Ю., Суховская О.А. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру* 2011; (6): 50–54 [Novikov L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V., Baranova O.P., Korzina N.V., Speranskaya A.A., Gichkin A.Yu., Kameneva M.Yu., Sukhovskaya O.A. Results of the use of Longidase in patients with idiopathic fibrosing alveolitis. *Doctor.Ru* 2011; (6): 50–54 (In Russ.)].
11. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Лонгидаса — современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signatura* 2006; (1): 43–52 [Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. Longidase is a modern approach in the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signatura* 2006; (1): 43–52 (In Russ.)].
12. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карпутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы. *Иммунология* 2006; 27 (2): 114–118 [Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Karputadze N.T. Physico-chemical principles of Longidase creation. *Immunology* 2006; 27 (2): 114–118 (In Russ.)].
13. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Шоломова В.И., Новиков П.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29 (1): 61–66 [Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Sholomova V.I., Novikov P.I., Yanakaeva A.Sh., Moiseev S.V. New approaches to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29 (1): 61–66 (In Russ.)].

14. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Изд. РАМН, 2007; 536 [Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and targeted therapy. Moscow: RAMS Publishing House, 2007; 536 (In Russ.)].
15. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Starostenko A.A. Structural changes in the lungs and liver of mice with experimental tuberculosis treated with liposome-encapsulated dextrazide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020; 168 (5): 654–657. doi: 10.1007/s10517-020-04773-1.
16. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskiy A.V., Bystrova A.V., Starostenko A.A. Efficacy of inhalations of antituberculous compositions with different length of experimental therapy course in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020; 168 (6): 743–747. doi: 10.1007/s10517-020-04793-x.
17. Шкурупий В.А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики. Новосибирск: Наука, 2019; 259 [Shkurupiy V.A. Cytomorphological aspects of the pathogenesis of viral influenza and its nonspecific prevention. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2019; 259 (In Russ.)].
18. Патент на изобретение РФ № 2728938 «Применение даларгина для производства средств лечения профилактики пневмонии», опублик. 03.08.2020, Бюл. № 22 [Patent for the invention of the Russian Federation No. 2728938 «The use of dalargin for the production of drugs for the prevention of pneumonia», publ. 03.08.2020, Bul. No. 22].
19. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Экспериментальные модели острого бронхита на животных. *Лабораторные животные для научных исследований* 2019; (1): 127–151. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-10> [Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Experimental models of acute bronchitis in animals. *Laboratory animals for scientific research* 2019; (1): 127–151. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-10> (In Russ.)].

Поступила в редакцию 15.09.2021 г.

Сведения об авторах:

Троицкий Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: pharm2008@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9407-5377;

Черданцева Лилия Александровна — кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьян; 630117, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17; e-mail: cherdanceff@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4729-3694;

Быстрова Татьяна Николаевна — научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: tanibi1@rambler.ru; ORCID 0000-0002-2719-6328;

Новикова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; врач уролог-андролог ООО «Региональный Медико-Диагностический Центр», 630073, Новосибирск, пр. Карла Маркса, д. 47/1; e-mail: rmdc.nsk@gmail.com; ORCID 0000-0003-4723-0666;

Гришин Олег Витальевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: 8asteroid@gmail.com; ORCID 0000-0002-1708-3784;

Ука Генри Уче — научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: dukehenry@mail.ru; ORCID 0000-0001-8683-0352;

Лядов Евгений Анатольевич — главный врач Городского туберкулезного санатория «Сосновый Бор»; 188826, Ленинградская область, Выборгский район, пос. Сосновый Бор; e-mail: lea022@mail.ru; ORCID 0000-0002-5132-0106.