



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010130728/14, 21.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.07.2010

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2012 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.07.2012 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГОРДОВИКОВА Ю.А. Роль аспирации в развитии острого повреждения легких у больных с изолированной черепно-мозговой травмой: Автореферат канд. дисс. - М., 2009, с.1-20. RU 2408081 C1, 27.12.2010. RU 2281562 C2, 10.08.2006. RU 2285298 C1, 10.10.2006. KR 2009120356 A, 24.11.2009. ЕРМОЛАЕВ М.М. Морфологические изменения дыхательной системы при (см. прод.)

Адрес для переписки:

672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ГОУ ВПО
Читинская государственная медицинская
академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Цыбиков Намжил Намзатович (RU),
Пруткина Елена Владимировна (RU),
Сепл Андрей Валентинович (RU),
Исакова Наталья Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования Читинская государственная
медицинская академия Росздрава (RU)

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине и касается оптимизации способа моделирования острого повреждения легких. Для этого крысам в условиях эксперимента эндотрахеальным путем однократно посредством пункции трахеи вводят лизат 45-55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15-0,20 мл физиологического раствора. Способ, являясь простым и

петрудоемким, воспроизводит клинико-морфологические стадии заболевания, приближенные к клинической ситуации, обеспечивает стадийное протекание процесса как на функциональном, так и морфологическом уровне, с возможностью изучения патогенеза отдельных фаз, разработки подходов к диагностике и лечению. 1 табл., 4 пр., 4 ил.

(56) (продолжение):

экспериментальных ингаляционных (термическом и химическом) повреждениях // Теория и практика судебной медицины. Труды Санкт-Петербургского научного общества судебных медиков. 2002. Вып.6, с.123-125. SEVIMLI ZU. et al. Experimental acute lung injury. Effects of methylprednisolone and lidocaine on histopathology and neutrophils. Saudi Med J. 2004 Dec; 25 (12):1831-4. RAGHAVENDRAN K. et al. Predictive modeling and inflammatory biomarkers in rats with lung contusion and gastric aspiration J

R U 2 4 5 6 6 7 7 C 2

R U 2 4 5 6 6 7 7 C 2

Изобретение относится к экспериментальной медицине и может быть использовано для моделирования острого повреждения легких с целью изучения патогенетических механизмов развития процесса, разработки принципов его диагностики и лечения.

Последние исследования по распространенности синдрома острого повреждения легких (ОПЛ) обнаружили рост его частоты с 1,5 до 75 случаев на 100 000 населения в год, причем в 40-60% он приводил к летальному исходу [1, 2, 3]. В настоящее время ОПЛ, как и рак легких, считается наиболее частой причиной смерти в пульмонологии [1]. Существуют решения согласительной Американско-Европейской конференции по ОПЛ [2, 3], протокол X Съезда анестезиологов и реаниматологов РФ (2006), согласно которым причины развития ОПЛ разделены на две группы: факторы с прямым повреждающим воздействием на легкие (инфекции, аспирация жидкостей, ингаляция токсических веществ и др.) и факторы, не оказывающие прямого воздействия на легкие (шоки, сепсис и др.). В связи с большим количеством и гетерогенностью причин, приводящих к развитию ОПЛ, механизмы легочного повреждения при нем изучены недостаточно, что затрудняет диагностику и лечение этого процесса. Поэтому разработка простых и эффективных способов моделирования ОПЛ для изучения патогенеза этого состояния является актуальной.

Известен способ экспериментального моделирования ОПЛ путем внутрибрюшинного введения крысам 10-25 мг/кг гербицида параквата [4]. Использование этой модели имеет значительные ограничения, так как дает большой процент гибели животных в связи с тем, что LD₅₀ параквата для крыс составляет 25-27 мг/кг [5].

Известен способ моделирования ОПЛ путем нанесения овцам ожогов третьей степени 40% кожных покровов в сочетании с ингаляционной травмой дымом хлопка (48 вдохов при t<40°C) [6]. Эта модель также имеет недостатки: во-первых, в связи со значительной болезненностью для подопытных животных ее использование противоречит «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Международного Совета Медицинских научных обществ (1985 г); во-вторых, методологическая сложность воспроизведения ингаляционной травмы.

Известен способ моделирования ОПЛ путем внутрибрюшинного введения крысам липополисахарида [7]. Недостатком этого способа является невысокая воспроизводимость модели, так как моделируется не собственно ОПЛ, а сепсис, на фоне которого с определенной долей вероятности, около 20-30%, возникает повреждение легких.

Известен метод воспроизведения ОПЛ на крысах, включающий аспирацию 45-55% объема циркулирующей крови (ОЦК), потерю которой восполняют введением раствора Рингера, и последующее введение раствора тромбoplastина из расчета 10-20 мг/кг животного [8]. Недостатками этого метода являются: забор половины ОЦК животного трудоемок, так как требует катетеризации центральных сосудов; восполнение утраченного объема крови необходимо производить медленно, иначе развивается сердечная недостаточность с кардиогенным отеком легких (патогенетическим же механизмом развития ОПЛ является развитие некардиогенного отека легких); введение большого объема жидкости (в среднем 3,5-4 мл) в дыхательные пути более чем в половине случаев приводит к гибели животных от утопления.

Кроме того, вышеописанные способы моделирования ОПЛ основаны на воздействии причин, не оказывающих прямого повреждающего воздействия на

легкие [4, 7], либо на сочетании повреждающих факторов обеих вышеуказанных групп [6, 8], что не подходит для изучения механизмов повреждения легких, вследствие прямого воздействия на орган.

В качестве прототипа взят способ моделирования ОПЛ, описанный Городовиковой Ю.А. [9]. Крысам под общей анестезией раствором теопентала-натрия проводят интубацию трахеи с последующей искусственной вентиляцией легких аппаратом «TSE Animal Respirator Process Control O₂ - 25» (Германия) в режиме: поток - 0,5 л/мин, частота дыхания 60-80 в мин, инспираторное давление 20 мм вод. ст., процентное соотношение времени вдоха к времени плато 40:10, при этом дыхательный объем составлял 2-3 мл (6 мл/кг массы). Затем крысам в трахею вводят разведенный в физиологическом растворе ацидин-пепсин в объеме 0,3 мл с рН 1,2. Несмотря на то, что при этом моделируется прямое повреждающее воздействие на легкие, он имеет недостатки. Во-первых, предлагаемая модель адекватна лишь для изучения конкретного процесса - развития ОПЛ вследствие аспирации желудочного содержимого и не подходит для воспроизведения в эксперименте повреждения легких иного генеза. Это связано с тем, что в дыхательные пути животных вводится чрезвычайно агрессивные вещества (кислота с протеолитическим ферментом), что вызывает значительные деструктивные изменения паренхимы легких со стремительным развитием ОПЛ. Вследствие чего первая фаза острого повреждения легких (интерстициальный отек) протекает abortивно, стремительно развивается альвеолярный отек и гибель животных в течение 1 суток, что затрудняет изучение механизмов развития процесса, возможностей диагностики и подходов к терапии. Во-вторых, это технические сложности: выполнение интубации крыс, необходимость использования высокотехнологичного оборудования (аппарат ИВЛ для животных). Кроме того, при нахождении животных на ИВЛ нельзя исключить дополнительное развитие баротравмы дыхательной системы.

Для моделирования развернутых стадий развития ОПЛ с механизмом прямого повреждающего действия на легкие, повышения воспроизводимости и снижения трудоемкости моделирования крысам эндотрахеально однократно пункционно вводят лизат 45-55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15-0,20 мл физиологического раствора.

Способ осуществляют следующим образом. Модель воспроизводят на половозрелых беспородных крысах-самцах. Под местной анестезией 0,25% новокаина проводят пункцию трахеи иглой инсулинового шприца между 3-4 кольцами с одновременным однократным введением лизата 45-55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15-0,20 мл физиологического раствора. Попадание лизата в бронхиальное дерево контролируют аускультативно: косвенно подтверждают кратковременным замедлением сердцебиения до 180-200 в минуту (при исходном 260-290) и кратковременным апноэ в момент введения.

Для приготовления лизата нейтрофилов клетки выделяют из крови беспородных крыс-самцов на ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина: 1,13/1,12/1,06 г/мл. Чистота фракции нейтрофилов составляет 92-94% [10]. Выделенные нейтрофилы разделяют на аликвоты по 50±5 тысяч клеток в 0,15-0,20 мл физиологического раствора и путем замораживания-оттаивания из них получают лизаты.

При разработке модели экспериментально определено оптимальное количество нейтрофилов для приготовления дозы лизата - 45-55 тысяч: при уменьшении числа клеток менее 45 тысяч падает воспроизводимость способа, а при их увеличении свыше 55 тысяч результат - остается прежним. Наиболее приемлемо вводить лизат в 0,15-0,20 мл физиологического раствора, так как при меньшем объеме жидкости

лизат не попадает в дистальные отделы бронхиальному дерева и альвеолы, вследствие чего уменьшается воспроизводимость способа; а с увеличением вводимого объема жидкости растет риск развития обтурационного синдрома.

Развитие ОПЛ подтверждалось клинически: нарастанием у животных признаков дыхательной недостаточности (наблюдались одышка, тахикардия, падение уровня оксигенации крови), комплексом аускультативных изменений (ослабление дыхания, появление влажных мелкопузырчатых хрипов по всем легочным полям и др.), беспокойством животных. Кроме того, развитие ОПЛ подтверждено

морфологическим исследованием. Для этого животных выводили из эксперимента путем передозировки кетамина через 12, 24 часа, на 3, 4, 5, 6, 7 и 8 сутки после введения лизата. С целью морфологического исследования осуществляли забор легких, фиксировали их в нейтральном 10% растворе формалина и заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Морфологически четко прослеживалась стадийность развития ОПЛ - острая (экссудативная), подострая (пролиферативная), хроническая (фибротическая) с характерной гистологической картиной [11].

Острая (экссудативная, макрофагально-десквамативная) стадия характеризовалась проявлениями «острого неинфекционного диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита», с накоплением в просвете альвеол преимущественно мононуклеарных клеток (с примесью нейтрофилов и других клеточных элементов), десквамированных альвеолоцитов, отежной жидкости. В просвете сосудов отмечались множественные нейтрофильно-лейкоцитарные стазы, причем не только в капиллярах межальвеолярных перегородок, но и в венах и венулах. Такая гистологическая картина отмечалась в паренхиме легких животных через 12 часов от момента введения лизата. Несколько позднее, через 12-24 часа, наблюдался выход и накопление эритроцитов в просвете альвеол. Макроскопически такие легкие были отечны - заполняли практически все свободное пространство грудной клетки после ее вскрытия (не спадались), имели плотно-эластическую консистенцию, темно-красный цвет, с поверхности разрезов стекла отечная жидкость.

Для пролиферативной фазы, которая развивалась с 4-х по 6-е сутки, было характерно разрешение от отека, признаки миграции мононуклеарных клеток и пролиферации фибробластов, признаки синтеза коллагена.

Морфологические маркеры фибротической фазы отмечались в среднем через 7-8 суток от момента введения лизата и были представлены преимущественно увеличением объема соединительной ткани в интерстиции легких, изменениями в интима артериол в виде гипертрофии мышечного слоя, иногда вплоть до их полной облитерации.

Необходимо отметить, что в разных фрагментах легочной паренхимы от одного животного наблюдались изменения, соответствующие разным стадиям ОПЛ, т.е. морфологическая картина отличалась пестротой и полиморфностью, что характерно для этого процесса [11]. Морфологические признаки - маркеры ОПЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

| Частота встречаемости морфологических признаков предлагаемой модели ОПЛ | | | |
|---|------------------------------|---------------------------------------|---|
| Структурный компонент легочной паренхимы | Морфологические признаки ОПЛ | Частота встречаемости признака (n=56) | |
| | | Абс. | % |
| | | | |

| | | | | |
|----|--------------------------|----------------------------------|----|-------|
| 5 | Микроциркуляторное русло | Поднокровие | 52 | 92,82 |
| | | Малокровие | 50 | 89,25 |
| | | Шунтирование кровотока | 44 | 78,56 |
| | | Слайджи | 42 | 74,97 |
| | | Тромбы | 44 | 78,56 |
| | | Нейтрофилия | 54 | 96,39 |
| | | Мегакарицитоз | 44 | 78,56 |
| 10 | Альвеолы | Диссектазы | 48 | 85,68 |
| | | Отек альвеолярный | 52 | 92,82 |
| | | Кровоизлияния внутриальвеолярные | 46 | 82,11 |
| | | Макрофаги | 52 | 92,82 |
| | | «Гиалиновые мембраны» | 4 | 7,14 |
| | | Пролиферация эпителия | 2 | 3,57 |
| | | Слизистый эпителий | 38 | 67,83 |
| 15 | Бронхиолы | Катаральное воспаление | 32 | 57,12 |
| | | Интерстициальный отек | 52 | 92,82 |
| 20 | Строма | Кровоизлияния | 18 | 32,13 |
| | | Воспаление | 38 | 67,83 |
| | | Фиброз | 2 | 3,57 |
| | | | | |

20 Воспроизводимость предлагаемого способа - 80% (56 случаев из 70); процент гибели животных - 19,6 (11 животных из 56); пик смертности пришелся на 2-3 сутки от момента введения лизата в результате развившегося ОПЛ.

25 Предлагаемый способ, также как и прототип, моделирует ОПЛ вследствие прямого воздействия на орган. В отличие от исходного образца, он в большей степени приближен к патогенезу процесса в реальной ситуации, так как ключевым звеном развития ОПЛ является аккумуляция нейтрофилов в капиллярах и ткани легких, при этом их медиаторы играют основную роль в повреждении альвеолярно-капиллярной мембраны [1, 3]. Если в прототипе процесс развивался быстро (в течение 1-3 часов), 30 первая стадия ОПЛ молниеносно сменялась последующими, и при этом большой процент животных погибал в течение 1 суток, то предлагаемый способ воспроизводит клинико-морфологические стадии заболевания, по времени более приближенные к клинической ситуации. Более медленное развитие ОПЛ при предлагаемом способе экспериментального воспроизведения дает возможность изучения, в том числе 35 начальной стадии развития процесса, разработки принципов диагностики и лечения. Кроме того, в отличие от прототипа исключается возможность сочетанного повреждающего воздействия на дыхательную систему баротравмы. Предлагаемый способ моделирования ОПЛ более прост, не требует использования оборудования для ИВЛ животных. В предлагаемой модели достаточно четко прослеживается и 40 дифференцируется стадийность как на функциональном, так и морфологическом уровне.

Способ поясняется следующими примерами.

45 Пример 1. Крысе массой 180 г, под местной анестезией 0,25% новокаина, инсулиновым шприцем проводилась пункция трахеи и однократно вводился предварительно подготовленный лизат 50 тысяч нейтрофилов в 0,15 мл физиологического раствора. Лизат получали путем замораживания-оттаивания выделенной на ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина (1,13/1,12/1,06 г/мл) из крови беспородных крыс-самцов фракции полиморфноядерных лейкоцитов 50 (чистота фракции составила 94%). Попадание лизата в бронхиальное дерево контролировали аускультативно: косвенно подтверждалось кратковременными замедлением сердцебиения до 185 в минуту и апноэ в момент введения.

Животное выводили из эксперимента путем передозировки кетамина, спустя 12 часов от начала эксперимента. Для морфологического исследования осуществляли забор легких. Макроскопически: при вскрытии грудной клетки легкие не спадались, выполняли практически все ее свободное пространство, имели плотно-эластическую
5 консистенцию, темно-красный цвет, с поверхности разрезов стекала отечная жидкость. Забранный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и в дальнейшем заливали в парафин; готовили гистологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

10 Гистологический анализ забранного материала показал развитие острого патологического процесса, основные проявления которого соответствовали острой (экссудативной, макрофагально-десквамативной) стадии ОПЛ, в виде «острого неинфекционного диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита»,
15 интерстициального и альвеолярного отека. В просвете капилляров межальвеолярных перегородок, вен и венул отмечались множественные нейтрофильно-лейкоцитарные стазы (фиг.1).

Пример 2. Крысе массой 190 г, под местной анестезией 0,25% новокаина, инсулиновым шприцем проводилась пункция трахеи и однократно вводился
20 предварительно подготовленный лизат 55 тысяч нейтрофилов в 0,20 мл физиологического раствора. Лизат получали путем замораживания-оттаивания выделенной на ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина (1,13/1,12/1,06 г/мл) из крови беспородных крыс-самцов фракции полиморфноядерных лейкоцитов (чистота фракции 95%). Попадание лизата в бронхиальное дерево контролировалось
25 аускультативно: косвенно подтверждалось кратковременным замедлением сердцебиения до 190 в минуту и кратковременным апноэ в момент введения.

Животное выводили из эксперимента путем передозировки кетамина спустя 24 часа после введения лизата нейтрофилов. Для морфологического исследования
30 осуществляли забор легких. Макроскопически легкие не спадались при вскрытии грудной клетки, заполняли практически все ее свободное пространство, имели плотно-эластическую консистенцию, темно-красный цвет, с поверхности разрезов стекала отечная жидкость. Забранный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и в дальнейшем заливали в парафин; готовили гистологические срезы
35 толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Гистологический анализ забранного материала показал развитие острой (экссудативной, макрофагально-десквамативной) стадии ОПЛ, в виде «острого неинфекционного диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита» с
40 выраженным геморрагическим компонентом, отеком легочной паренхимы. В просвете капилляров межальвеолярных перегородок, вен и венул отмечались множественные нейтрофильно-лейкоцитарные стазы (фиг.2).

Пример 3. Крысе массой 185 г, под местной анестезией 0,25% новокаина, инсулиновым шприцем проводилась пункция трахеи и однократно вводился
45 предварительно подготовленный лизат 48 тысяч нейтрофилов в 0,15 мл физиологического раствора. Лизат получали путем замораживания-оттаивания выделенной на ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина (1,13/1,12/1,06 г/мл) из крови беспородных крыс-самцов фракции полиморфноядерных лейкоцитов (чистота фракции 94%). Попадание лизата в бронхиальное дерево контролировалось
50 аускультативно: косвенно подтверждалось кратковременным замедлением сердцебиения до 200 в минуту и кратковременным апноэ в момент введения.

Животное выводили из эксперимента путем передозировки кетамина на 5-е сутки

от начала эксперимента. Для морфологического исследования осуществляли забор легких. Макроскопически легкие практически не спадались при вскрытии грудной клетки, имели неравномерную плотно-эластическую консистенцию, пятнистый вид со стороны висцеральной плевры. Забранный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и в дальнейшем заливали в парафин; готовили гистологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Гистологический анализ забранного материала показал развитие острого патологического процесса, основные проявления которого соответствовали пролиферативной фазе ОПЛ - процессами разрешения от отека, признаками миграции мононуклеарных клеток и пролиферации фибробластов, синтеза коллагена (фиг.3).

Пример 4. Крысе массой 195 г, под местной анестезией 0,25% новокаина, инсулиновым шприцем проводилась пункция трахеи и однократно вводился предварительно подготовленный лизат 53 тысяч нейтрофилов в 0,20 мл физиологического раствора. Лизат получали путем замораживания-оттаивания выделенной на ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина (1,13/1,12/1,06 г/мл) из крови беспородных крыс-самцов фракции полиморфноядерных лейкоцитов (чистота фракции 94%). Попадание лизата в бронхиальное дерево контролировалось аускультативно: подтверждалось кратковременным замедлением сердцебиения до 182 в минуту и кратковременным апноэ в момент введения.

Животное выводили из эксперимента путем передозировки кетамина на 8-е сутки от начала эксперимента. Для морфологического исследования осуществляли забор легких. Макроскопически легкие практически не спадались при вскрытии грудной клетки, имели неравномерную консистенцию - перемежающиеся пастозные зоны и зоны пушистой консистенции, пятнистый вид со стороны висцеральной плевры. Забранный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и в дальнейшем заливали в парафин; готовили гистологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Гистологический анализ забранного материала показал развитие острого патологического процесса, основные проявления которого больше соответствовали фибротической фазе и были представлены преимущественно «процессами организации», увеличением объема соединительной ткани в интерстиции легких, изменениями в интима артериол в виде гипертрофии мышечного слоя, иногда вплоть до их полной облитерации, а во внутриальвеолярном пространстве - в ряде случаев - появление гиалиновых мембран (фиг.4).

Таким образом, предлагаемый способ:

- моделирует ОПЛ вследствие прямого воздействия на орган, исключая механизмы сочетанного повреждения;
- обеспечивает стадийное протекание моделируемого процесса с возможностью изучения патогенеза отдельных фаз, разработки подходов к диагностике и лечению;
- позволяет получать высокую повторяемость положительных результатов при минимальной гибели подопытных животных (т.е. обладает хорошей воспроизводимостью);
- обеспечивает техническую простоту и доступность модели.

Список используемой литературы

1. Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома / Протокол ведения больных // Принят на X Съезде анестезиологов и реаниматологов РФ, 21 сентября 2006 г.

2. Future research direction in acute lung injury (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute Working Group) // Am.J.Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol.167 (2). - P.1027-1035.

3. Leaver S.K., Evans T.W. Acute Respiratory Distress Syndrome // BMJ. - 2007. - Vol.335. - P.389-394.

4. Rocco P.R., Souza A.B., Faffe D.S. et al. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury // Am.J.Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol.168. - P.677-684.

5. Глушков С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия // Автореф. дисс...докт.мед. наук. - С.-Петербург, 2006. - 40 с.

6. Enkhbaatar P., Murakami K., Shimoda K. et al. The inducible nitric oxide synthase inhibitor BBS-2 prevents acute lung injury in sheep after burn and smoke inhalation injury // Am.J.Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol.167. - P.1021-1026.

7. Agorreta J., Garayoa M., Montuenga L.M. et al. Effects of acute hypoxia and lipopolysaccharide on nitric oxide synthase-2 expression in acute lung injury // Am.J.Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol.168. - P.287-296.

8. Мороз В.В., Голубев А.М., Мешеряков Г.Н. и др. Способ моделирования острого повреждения легких // Патент на изобретение №2285961, заявка 2004134555/14 от 29.11.2004, опубликовано 20.10.2006.

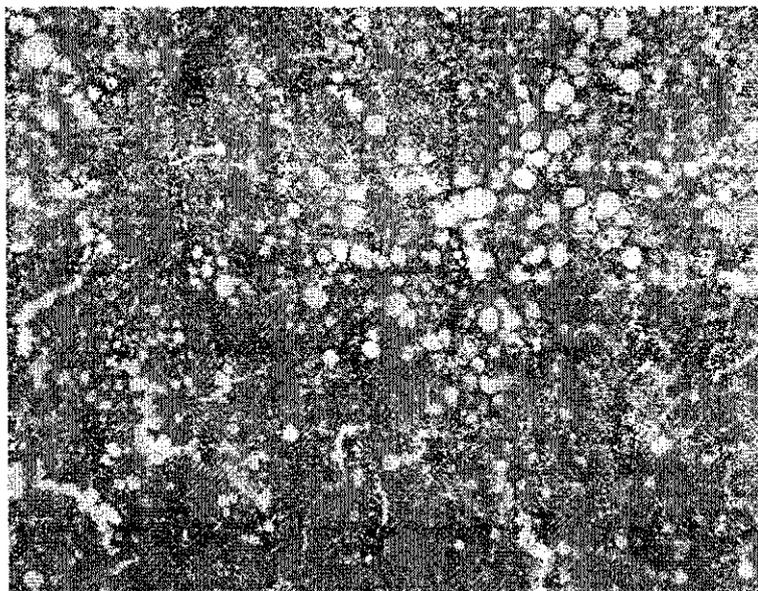
9. Городовикова Ю.А. Роль аспирации в развитии острого повреждения легких у больных с изолированной черепно-мозговой травмой // Автореф. дисс...канд. мед. наук. - Москва, 2009. - 20 с.

10. Алборов Р.Г. Роль клеток крови в связи между толерантностью к тромбину, содержанием в кровотоке продуктов взаимодействия тромбин-фибриноген и липидпероксидацией // Автореф. дисс...докт. мед. наук. - Тюмень, 2006. - 45 с.

11. Острый респираторный дистресс-синдром / под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. - М.: Литтера, 2007. - 232 с.

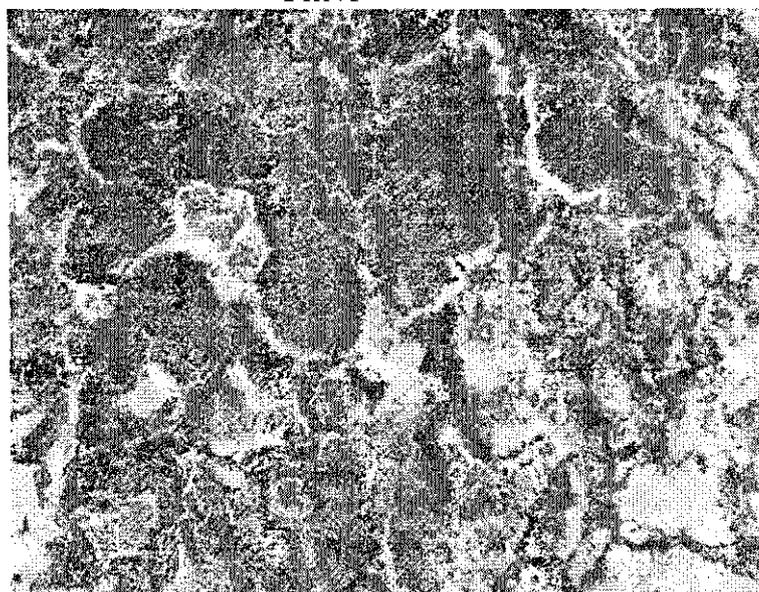
Формула изобретения

Способ моделирования острого повреждения легких путем эндотрахеального однократного введения крысам повреждающего агента, отличающийся тем, что пункционно в трахею вводят лизат 45-55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15-0,20 мл физиологического раствора.



Микрофото легочной паренхимы с признаками интерстициального и альвеолярного отека, «острого неинфекционного диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита». Окраска: гематоксилин-эозин; x40.

Фиг. 1



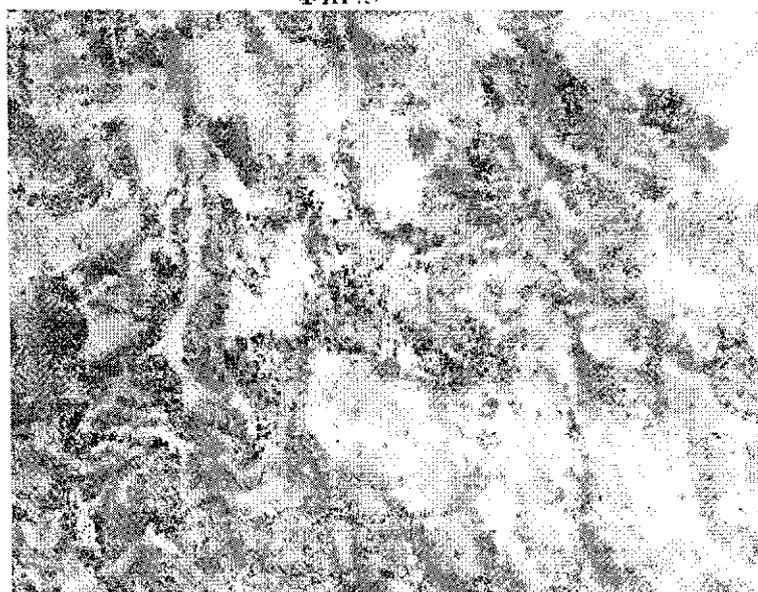
Микрофото легочной паренхимы, которая характеризуется картиной «острого неинфекционного диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита» с выраженным геморрагическим компонентом, отеком. Окраска: гематоксилин-эозин; x100.

Фиг. 2



Микрофото легочной паренхимы, которая характеризуется процессами разрешения от отека, признаками миграции мононуклеарных клеток и пролиферации фибробластов. Окраска: гематоксилин-эозин; x100.

Фиг.3



Микрофото легочной паренхимы, которая характеризуется появлением гиалиновых мембран, увеличением объема соединительной ткани в интерстиции легких, изменениями в интима артериол в виде гипертрофии мышечного слоя, иногда вплоть до их полной облитерации. Окраска: гематоксилин-эозин; x100.

Фиг.4