

EDN: <https://elibrary.ru/sxrbqw>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-293-302>

УДК 616.24-005.98

Коллектив авторов, 2024

Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Бонитенко Е.Ю.

Гипотермия, индуцированная бронхоальвеолярным лаважом перфторуглеродными жидкостями, как способ лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких. Экспериментальное обоснование

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275

Введение. Стремительное развитие химической промышленности в Российской Федерации сопровождается наращиванием масштабов производства и хранения высокотоксичных веществ, относящихся к группе пульмонотоксикантов, наиболее тяжёлой формой поражения которыми является токсический отёк лёгких (ТОЛ). Лечение ТОЛ включает в себя медикаментозную и респираторную терапию, однако подобное сочетание оказывается недостаточным, в связи с чем разработка новых методов лечения альвеолярной стадии является важной задачей современной медицины. Одним из таких подходов является использование терапевтической гипотермии, которая может уменьшить выраженность ТОЛ в целом и альвеолярной стадии в частности. В последнее время всё большее внимание специалистов привлекает использование различных вариантов жидкостной вентиляции лёгких с применением перфторуглеродов (ПФУ) для индукции терапевтической гипотермии. В данной статье представлены результаты экспериментальной оценки влияния гипотермии, индуцированной бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) с ПФУ жидкостью, на течение альвеолярной стадии ТОЛ.

Цель исследования — определить влияние гипотермии, индуцированной бронхоальвеолярным лаважом предварительно охлаждённой ПФУ жидкостью, на течение альвеолярной стадии токсического отёка лёгких.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крыс вида Вистар возрастом 4 месяца, массой 200–220 г. ТОЛ моделировали интратрахеальным введением 0,1 М раствора HCl в дозе 2 мл/кг. Животным проводилась премедикация атропином, затем животных анестезировали, интубировали канюлей, вводили модельное вещество и подключали к аппарату искусственной вентиляции лёгких. После чего проводилась рандомизация животных по массе на две группы по 6 особей в каждой. Животным опытной и контрольной групп при снижении сатурации кислорода (SpO_2) ниже 80% проводили 2 процедуры бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ПФУ жидкостью в разовой дозе 2,0 мл/кг, но с различной температурой. В качестве ПФУ жидкости использовали перфтордекалин. В экспериментальной группе температура ПФУ жидкости при проведении БАЛ составляла 0,5°C, в контрольной — 38,0°C. Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию кислородом, ректальную температуру ($T_{\text{рект}}$) и продолжительность выживания.

Результаты. Сразу после инстиляции 0,1 М раствора HCl у всех животных наблюдалось резкое снижение SpO_2 (с $97 \pm 1,3$ до $64 \pm 11,5$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), (с $269 \pm 8,7$ до $123 \pm 24,5$). Восстановление показателей наблюдалось после введения атропина сульфата. В течении последующих 25–30 мин. было отмечено появление и дальнейшее изменение следующих признаков: снижение SpO_2 ниже 80%, увеличение ЧСС до $302 \pm 11,4$ уд./мин., наличие влажных хрипов в лёгких и выделение экссудата из эндотрахеального катетера. В ответ на проведение БАЛ у всех животных отмечалось повышение SpO_2 и уменьшение ЧСС. Так, в контроле в ответ на проведение БАЛ SpO_2 повышалось на $8,0 \pm 2,5\%$, а ЧСС снижалось на $21,0 \pm 5,4$ уд./мин. В то время как в опытной группе наблюдалось увеличение SpO_2 , которое составляло $11,0 \pm 3,1\%$, и снижение ЧСС на $57,0 \pm 10,2$ уд./мин. При этом в ходе эксперимента в контрольной группе наблюдалось повышение Трект на $0,08 \pm 0,02^\circ\text{C}$, а в опытной — её снижение на $0,70 \pm 0,07^\circ\text{C}$. Средняя продолжительность выживания животных в контрольной и опытной группах составила $64,8 \pm 2,2$ мин. и $91,2 \pm 5,9$ мин. соответственно.

Заключение. Применение БАЛ ПФУ жидкостью с низкой температурой позволяет увеличить продолжительность выживания мелких лабораторных животных в альвеолярной стадии ТОЛ за счёт развития локальной и общей гипотермии. Развитие локальной гипотермии при БАЛ лёгких позволяет удалить значительное количество отёчной жидкости, что в свою очередь проявляется менее выраженными нарушениями со стороны дыхания и системной гемодинамики.

Этика. Исследование с участием лабораторных животных проходило с соблюдением следующих нормативных актов: Хельсинкской декларации 2000 г. «О гуманном отношении к животным», Приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказа Минздравсоцразвития России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (протокол № 4 от 25 мая 2022 года).

Ключевые слова: перфторуглерод; перфтордекалин; токсический отёк лёгких; гипотермия; бронхоальвеолярный лаваж

Для цитирования: Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Бонитенко Е.Ю. Гипотермия, индуцированная бронхоальвеолярным лаважом перфторуглеродными жидкостями, как способ лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких. Экспериментальное обоснование. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(5): 293–302. <https://elibrary.ru/sxrbqw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-293-302>

Для корреспонденции: Исабеков Николай Ринатович, e-mail: isabekov.nikolai@yandex.ru

Участие авторов:

Исабеков Н.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Тоньшин А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Бонитенко Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Финансирование. Работа была выполнена в рамках государственного задания, код темы FGFE-2024-0003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.05.2024 / Дата принятия к печати: 20.05.2024 / Дата публикации: 20.06.2024

Введение. Стремительное развитие химической промышленности в Российской Федерации, вызванное санкционным давлением со стороны недружественных государств, сопровождается наращиванием масштабов производства и хранения, в том числе и высокотоксичных химических веществ, что является предпосылкой для случайных или преднамеренных происшествий на химических предприятиях с возникновением массовых санитарных потерь среди мирного населения [1]. Результаты анализа происшествий со смертельным исходом на промышленных химических объектах за период с 2012 по 2021 гг. свидетельствуют и о том, что основными веществами, ставшими причинами острых отравлений, являлись оксид и двуокись углерода, хлор, сероводород, аммиак, формальдегид, диоксид серы, фенол, кислоты, гербициды, фунгициды и другие [1]. Большинство из них относится к группе пульмонотоксикантов, тяжёлые формы отравлений которыми характеризуются развитием некардиогенного токсического отёка лёгких (ТОЛ), протекающего в двух стадиях — интерстициальной и альвеолярной¹. Последняя характеризуется накоплением экссудата в альвеолярном пространстве, быстрым прогрессированием острой дыхательной недостаточности и, как правило, развитием неблагоприятного исхода. Данная стадия плохо поддаётся терапии даже в современных реалиях, хотя смертность от неё несколько уменьшилась в последнее время. ТОЛ включён в перечень профессиональных заболеваний².

Лечение альвеолярной стадии ТОЛ, являющегося наиболее тяжёлой формой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) включает в себя медикаментозную (использование высоких доз глюкокортикоидов и диуретиков, применение наркотических анальгетиков и пеногасителей) и респираторную терапию. В настоящее время респираторная терапия является основным методом лечения ТОЛ, в т. ч. альвеолярной стадии, и заключается в проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в режиме умеренной гипервентиляции с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) больше 5 см H_2O и содержанием кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) не менее 40%. Однако, как правило, подобная терапия оказывается малоэффективной, в связи с чем разработка новых методов лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких является важной задачей современной медицины.

Токсический отёк лёгких сопровождается диффузным воспалительным процессом в лёгочной паренхиме, возникающим вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, миграции иммунокомпетентных клеток и выходом медиаторов воспаления, интенсивность которых, с теоретических позиций, можно уменьшить за счёт гипотермии.

Терапевтическая гипотермия — это метод лечения, основанный на искусственном снижении температуры тела пациента для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Данный метод позволяет эффективно уменьшить гипоксию головного мозга, улучшить клеточный метаболизм и снизить воспалительную аутоагрессию организма [2]. В клинической практике терапевтическую гипотермию применяют для профилактики гипоксико-ишемической

энцефалопатии вызванной остановкой сердечной деятельности, острым нарушением мозгового кровообращения, а также травмой спинного и головного мозга [2]. Так, поддержание у больного, перенёсшего остановку сердца, с помощью охлаждённого физраствора лёгкой гипотермии (32,0–34,0°C) благоприятно влияло на неврологическую симптоматику и уменьшало летальность у этой категории пациентов [3].

В последнее время всё больше внимание специалистов привлекает использование различных вариантов жидкостной вентиляции перфторуглеродными (ПФУ) жидкостями для индукции терапевтической гипотермии. Это связано с тем, что ПФУ обладают на несколько порядков более высокой теплоёмкостью по сравнению с воздухом, благодаря чему процесс теплообмена в лёгких при дыхании ПФУ происходит значительно быстрее, что определяет возможность их использования при жидкостном дыхании для создания гипотермии непосредственно в органах грудной клетки при тяжёлых поражениях лёгких [4, 5].

В последние годы широко проводятся экспериментальные исследования по использованию различных вариантов жидкостной вентиляции лёгких с целью лечения ОРДС различной этиологии [6–9]. Сочетание жидкостной вентиляции и гипотермии продемонстрировано в публикации Wei F. [10], в которой авторами на модели ОРДС у собак было установлено, что индуцированная частичной жидкостной вентиляцией (ЧЖВЛ) гипотермия, по сравнению с ИВЛ, не только значительно увеличила парциальное давление кислорода в артериальной крови, но и уменьшала объём повреждения лёгких, при этом значительно ослабляя воспалительную реакцию, о чем свидетельствовало значительное увеличение экспрессии противовоспалительного фактора ($IL-10$), ослабление экспрессии провоспалительного интерлейкина ($IL-6$) и фактора некроза опухоли- α ($TNF-\alpha$) в периферической крови и бронхоальвеолярной жидкости.

Опубликованные ранее результаты исследования показали эффективность бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с ПФУ жидкостью при лечении альвеолярной стадии отёка [11].

На основании вышесказанного было сделано предположение, что индукция гипотермии за счёт БАЛ с ПФУ жидкостью может оказать благоприятное влияние на течение альвеолярной стадии ТОЛ.

Цель исследования — определить влияние гипотермии, индуцированной бронхоальвеолярным лаважом ПФУ жидкостью, на течение альвеолярной стадии ТОЛ.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крыс вида Вистар возрастом 4 месяца, массой 200–220 г ($209,4 \pm 5,1$ г, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 14 дней. Для определения количества животных в выборке и распределения их по группам использовали рекомендацию по статистической обработке³. С целью премедикации всем животным для профилактики рефлекторной остановки сердечной деятельности внутримышечно вводили атропина сульфат в дозе 0,2 мл/кг. Животных анестезировали внутримышечной инъекцией ветеринарных препаратов «Золетил» и «Дексдор» в дозе 1 и 0,5 мг/кг соответственно.

³ Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований. Совет по координации научно-исследовательских работ и внедрению в практику науч. достижений МЗ СССР 1965 г. с 15–33.

¹ Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С., и др Токсикология пульмонотоксикантов. уч. пособие., 2021.

² Приказ №417н Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

После чего крыс интубировали с помощью внутривенного катетера размером 16G (Polymed, Индия) и подключали к аппарату ИВЛ для мелких лабораторных животных (Ugo Basile, модель 7125-30, Италия) со следующими параметрами: режим контроль по объёму (VCV), дыхательный объём — 6 мл/кг, частота дыхания — 70–75 дых./мин., концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 21%. Острое поражение лёгких моделировали интратрахеальным введением 0,1 М раствора HCl в дозе 2 мл/кг [11].

После введения модельного вещества животных рандомизировали по массе на 2 группы контрольную и опытную по 6 особей в каждой. Животным обеих групп проводились измерения SpO_2 и ЧСС каждые 5 мин. с начала инстиляции кислоты с помощью портативного пульсоксиметра (ООО «Зоомед», модель UT100, Россия). Измерение ректальной температуры на протяжении всего эксперимента проводилось с помощью электронного термометра (Tianjin, модель DC-1, Китай). При появлении признаков альвеолярной стадии ТОЛ (влажных хрипов в лёгких, выделения жидкости из просвета катера) животным проводился БАЛ с использованием ПФУ жидкостей различной температуры. В качестве ПФУ жидкости использовали перфтордекалин (ПФД) производства АО «ГалоПолимер» [11].

В экспериментальной группе температура ПФУ жидкости при проведении БАЛ составляла 0,5°C, в контрольной — 38,0°C. Температуру ПФУ жидкости измеряли с помощью термометра TP-300 (Cuiisw, Китай). До проведения БАЛ перфтордекалин обогащали кислородом при помощи оксигенатора Mark 5 Nuvo Lite (Nidec, Япония) до 80 об.%, которую определяли с помощью анализатора кислорода Microx 4 (PreSens, Германия). Проведение БАЛ в обеих группах осуществлялось следующим образом: ПФУ жидкость набирали с помощью 5 мл шприца, который затем присоединяли к эндотрахеальной канюле и вводили в течение 3–5 с. Затем животное переводили на 20–30 с на ИВЛ в фоновом режиме, после чего с помощью шприца проводили аспирацию ПФД и отёчной жидкости в сухую пробирку. Объём аспирированного ПФД и отёчной жидкости оценивали с помощью мерного стеклянного

цилиндра. Показанием для проведения первого БАЛ являлось снижение SpO_2 ниже 80%, второй БАЛ проводился через 15 мин. после первого. После гибели животным проводили некропсию для определения патологоанатомической картины в лёгких.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel. Для анализа данных применялась описательная статистика: подсчитаны средние значения (M) и стандартные ошибки среднего (m). Данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими методами с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В отношении данных, принадлежащих к распределению отличному от нормального, применяли непараметрический метод Манна–Уитни.

Результаты. После инстиляции 0,1 М раствора HCl у всех животных наблюдалось резкое снижение SpO_2 (с $97 \pm 1,3$ до $64 \pm 11,5$) и ЧСС (с $269 \pm 8,7$ до $123 \pm 24,5$). Восстановление показателей наблюдалось после введения атропина сульфата (в/м 0,1 мл/кг) на фоне проводимой ИВЛ. В течение последующих 25–30 мин. было отмечено появление и в последующем нарастание следующих признаков: снижение SpO_2 ниже 80% (рис. 1), увеличение ЧСС до $302 \pm 11,4$ уд./мин. (рис. 2), влажных хрипов над всей поверхностью лёгких и выделение пенистой жидкости из эндотрахеального катетера. Данные признаки указывали на развитие альвеолярной стадии ТОЛ и являлись показанием для проведения БАЛ. В ответ на проведение БАЛ у всех животных отмечалось повышение SpO_2 и уменьшение ЧСС. Однако степень выраженности указанных изменений была различной в группах. Так, в контроле в ответ на проведение БАЛ SpO_2 повышалась на $8,0 \pm 2,5\%$, в то время как ЧСС снижалось на $21,0 \pm 5,4$ уд./мин. В свою очередь в опыте после БАЛ SpO_2 увеличивалось на $11,0 \pm 3,1\%$, а ЧСС снижалось на $57,0 \pm 10,2$ уд./мин. Гибель животных в контрольной группе наступала при средних значениях SpO_2 равном $64,6 \pm 4,2\%$ и ЧСС — $190,4 \pm 24,9$ уд./мин. В то время как

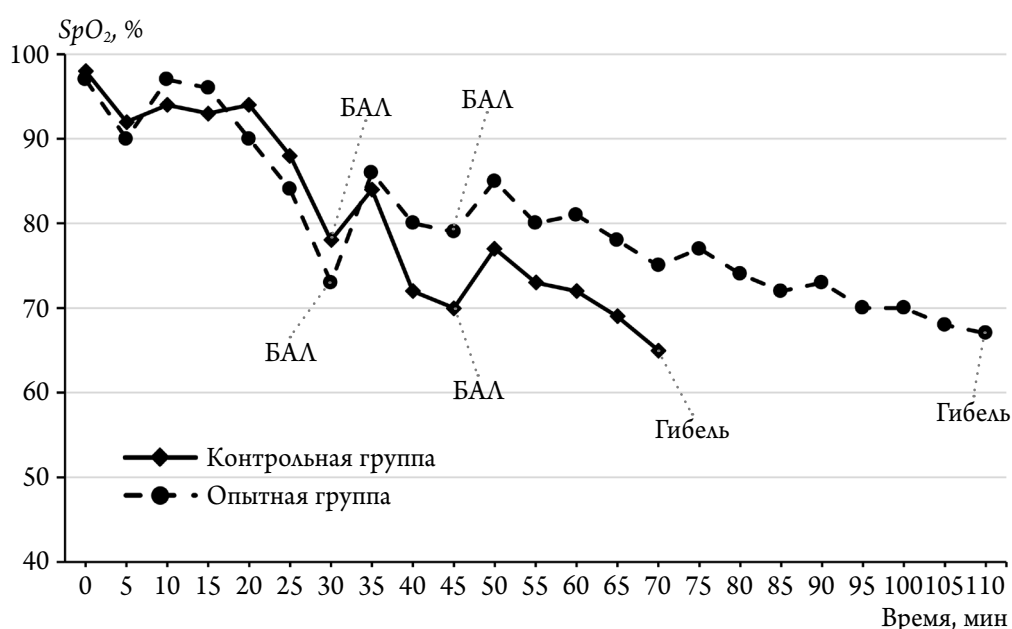


Рис. 1. Изменение сатурации кислорода у животных контрольной и опытной групп в процессе эксперимента

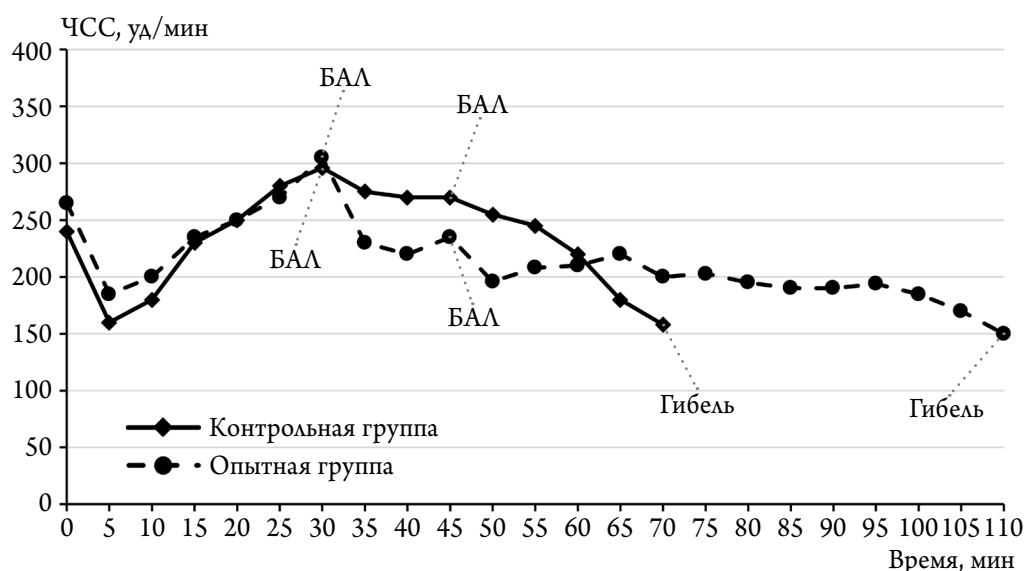


Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений у животных контрольной и опытной групп в процессе эксперимента

в опытной группе наступление неблагоприятных исходов регистрировалось при SpO_2 равной $71,2 \pm 5,6\%$ и ЧСС — $148,7 \pm 31,5$ уд./мин

При изучении количества и состава аспирированной лаважной жидкости после проведения БАЛ было установлено, что эти показатели существенно различались в зависимости от группы. Так, общий объем аспирированной лаважной жидкости в контроле составил $12,2 \pm 0,5$ мл/кг, из которых ПФД — $10,5 \pm 0,5$ мл/кг, отечная жидкость — $1,7 \pm 0,2$ мл/кг. В свою очередь в опытной группе общий объем составил $9,4 \pm 0,5$ мл/кг, из которых ПФУ — $7,3 \pm 0,5$, отечная жидкость — $2,2 \pm 0,2$ мл/кг.

При изучении ректальной температуры было установлено, что в контрольной группе в ответ на проведение БАЛ ПФУ жидкостью с температурой $38,0^\circ\text{C}$, изменение этого показателя в ходе эксперимента составило $0,08 \pm 0,02^\circ\text{C}$. В свою очередь у животных опытной группы в ответ на проведение БАЛ ПФУ жидкостью с температурой $0,5^\circ\text{C}$, отмечалось понижение ректальной температу-

ры на $0,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в течение 2–3 мин., при среднем снижении в ходе эксперимента на $0,70 \pm 0,07^\circ\text{C}$.

При изучении сроков гибели было установлено, что у 5 из 6 животных опытной группы продолжительность выживания составляла больше 70 мин., в то время как в контрольной группе этот показатель был значительно меньше указанного значения (рис. 3). При этом средняя продолжительность выживания животных после эндотрахеального введения 0,1 М раствора HCl в опытной группе составляла $91,2 \pm 5,9$ мин., что достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в контроле — $64,8 \pm 2,2$ мин. Также было установлено, что продолжительность выживания крыс после появления признаков альвеолярной стадии отека легких в контрольной группе равнялась $27,5 \pm 1,1$ мин., что в 1,5 раза ниже, чем в опытной — $41,6 \pm 2,5$ мин.

В результате патологоанатомического вскрытия не было выявлено существенных различий в макроскопической картине легких животных контрольной и опытной групп. Различия наблюдались в массовых коэффициентах

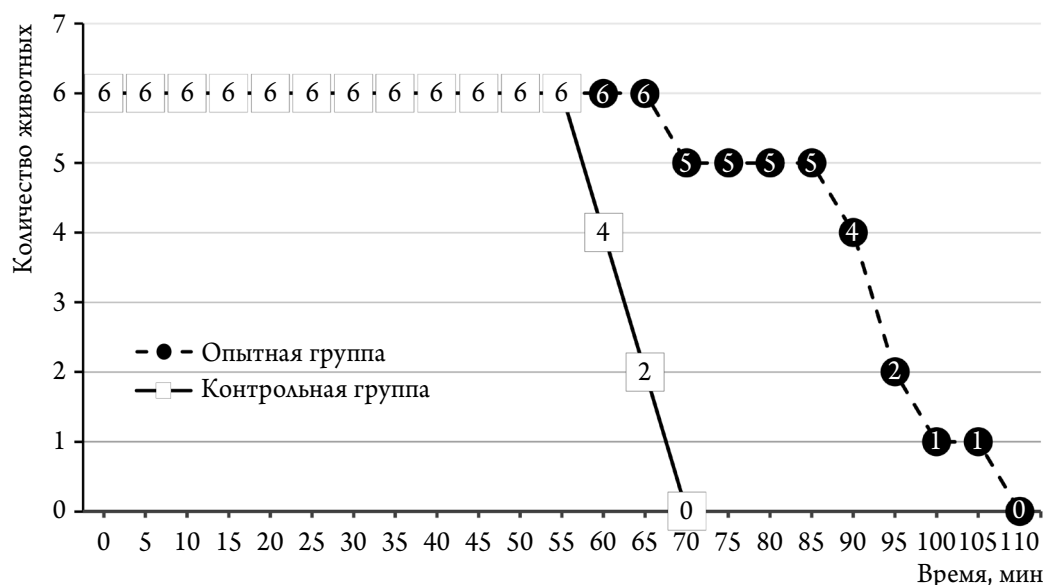


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у животных контрольной и опытной групп

лёгких. Так, в опытной группе этот показатель составил $1,86 \pm 0,03\%$, что достоверно ($p < 0,05$) меньше чем в контроле — $2,03 \pm 0,04\%$, несмотря на большее количество аспирированного ПФД при БАЛ в контрольной группе по сравнению с опытной, что свидетельствовало о большем количестве отёчной жидкости в лёгких животных контрольной группы.

Обсуждение. Способность терапевтической гипотермии снижать интенсивность метаболических процессов в настоящее время широко используется в клинической практике, в частности при лечении повреждений отделов центральной нервной системы [2–4].

На основе полученных данных можно говорить о том, что БАЛ с использованием ПФУ жидкостью низких температур приводит к резкому и длительному снижению ЧСС; кратковременному повышению SpO_2 при каждом проведении БАЛ, достоверному и длительному снижению ректальной температуры тела. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при локальном снижении температуры лёгких за счёт проведения БАЛ ПФД с низкой температурой удаётся удалить большее количество отёчной жидкости из лёгких в альвеолярной стадии ТОЛ по сравнению с нормотермическим БАЛ и, тем самым, не только уменьшить выраженность дыхательных и гемодинамических нарушений, но и увеличить продолжительность выживания животных.

Исходя из анализа собственных данных и данных литературных источников, можно предположить следующий механизм действия гипотермического БАЛ с ПФУ жидкостями в процессе лечения ТОЛ: за счёт гипотер-

мии снижается скорость протекания воспалительных реакций [12], что снижает интенсивность развития цитокинового шторма; за счёт снижения интенсивности метаболизма удаётся обеспечить организм кислородом и удалить из тканей углекислый газ при меньшей интенсивности газообмена с окружающей средой [13]; за счёт гипотермической вазоконстрикции [14, 15] в тканях лёгких происходит снижение интенсивности кровотока через повреждённые сосуды, что уменьшает степень кровопотери.

Однако стоит отметить, что использованный способ создания гипотермии лёгких с помощью БАЛ с охлаждённым ПФД имеет кратковременный положительный эффект и не предотвращает прогрессирование ТОЛ. В связи с чем, по нашему мнению, перспективным методом лечения ТОЛ в альвеолярной стадии может стать гипотермия, индуцированная в процессе длительного сеанса полной жидкостной вентиляции лёгких ПФУ жидкостями. При этом будет обеспечено длительное управляемое снижение температуры, постоянная эвакуация отёчной жидкости, и газообмен в лёгких, когда газовое дыхание недостаточно эффективно.

Заключение. Применение БАЛ ПФУ жидкостью с низкой температурой позволяет увеличить продолжительность выживания мелких лабораторных животных в альвеолярной стадии ТОЛ за счёт развития локальной и общей гипотермии. Развитие локальной гипотермии при БАЛ позволяет удалить значительное количество отёчной жидкости, что, в свою очередь, проявляется менее выраженными нарушениями со стороны дыхания и системной гемодинамики.

Список литературы (пп. 2, 4, 5, 10, 12, 14, 15 см. References)

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021–2022 г.: 145–164.
2. Марино П.А. *Интенсивная терапия*. 2-е изд., 2022: 393–398.
3. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Беякова Н.А., Родченкова П.В., Тоньшин А.А., Панфилов А.В., и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома. *Медлайн.ру*. 2022; 23: 515–555.
4. Бонитенко Е.Ю., Баринов В.А., Беякова Н.А., Буров А.А., Применение перфторуглеродов при лечении тяжёлой бронхолегочной патологии. часть II: частичная жидкостная вентиляция лёгких (аналитический обзор). *Медлайн.ру*. 2023; 24: 1494–1552.
5. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Гладчук А.С., Беякова Н.А., Применение перфторуглеродов при лечении тяжёлой бронхолегочной патологии. часть III: таргетная доставка лекарственных средств (аналитический обзор). *Медлайн.ру*. 2024; 25: 71–101.
6. Бонитенко Е.Ю., Беякова Н.А., Баринов В.А., Краснов К.А., Гладчук А.С., Буров А.А., и др. Применение перфторуглеродов при лечении тяжёлой бронхолегочной патологии. часть I: классификация методов (аналитический обзор). *Медлайн.ру*. 2023; 24: 1368–1397.
7. Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Бонитенко Е.Ю. Обоснование возможности использования бронхоальвеолярного лаважа с перфторуглеродными жидкостями для лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(2): 105–110. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-105-110>
8. Макаров А.Ф., Ткачук Ю.В., Тоньшин А.А., Бухтияров И.В. Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(2): 102–108. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-102-108>

Информация об авторах:

- Исабеков Николай Ринатович — научный сотрудник лаборатории разработки метода газожидкостной искусственной вентиляции лёгких.
E-mail: isabekov.nikolai@yandex.ru
- Тоньшин Антон Александрович — заведующий лабораторией токсикологии, канд. биол. наук.
E-mail: atonshin@yandex.ru
- Бонитенко Евгений Юрьевич — главный научный сотрудник лаборатории разработки метода газожидкостной искусственной вентиляции лёгких, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: eu_bonitenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3627-7031>