https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-10

Экспериментальные модели острого бронхита на животных

А.Е. Кательникова, кандидат медицинских наук,
руководитель группы специфической токсикологии,
К.Л. Крышень, кандидат биологических наук,
руководитель отдела токсикологии и микробиологии,
М.Н. Макарова, доктор медицинских наук, директор,
В.Г. Макаров, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке

Институт доклинических исследований
Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245
E-mail: katelnikova.ae@doclinika.ru

Резюме. Острый бронхит (ОБ) в связи с высокой заболеваемостью относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии. Поэтому идет постоянный поиск и разработка новых лекарственных средств для лечения ОБ. Для регистрации новых фармакологических субстанций и препаратов на их основе необходимы экспериментальные модели, позволяющие оценить специфическую фармакологическую активность. В настоящем обзоре всесторонне рассмотрены используемые для моделирования ОБ виды животных, индукторы патологии и их механизмы повреждения ткани, а также оцениваемые показатели. Поиск статей, опубликованных на английском языке, осуществляли по базам данных Google Scholar и PubMed (1961–2018), на русском языке – по базе данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU; 43 работы мы расценили как приемлемые для включения в настоящий обзор. Несмотря на то, что обзор посвящен моделированию ОБ, сюда вошли статьи, посвященные экспериментальному моделированию острого трахеобронхита, острого бронхолегочного воспаления, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, поскольку для моделирования данных патологий часто используют одинаковые индукторы патологии и пути введения. Согласно данным, приводимым в рецензированных статьях, для моделирования острого повреждения нижних дыхательных путей и легких в основном используют мышей и крыс. Наиболее популярными индукторами моделирования острой бронхолегочной патологии являются липополисахарид и сигаретный дым. Чаще всего для оценки повреждения у животных рассматривают такие показатели, как анализ бронхоальвеолярного лаважа, гистопатология и измерение отека в разные моменты времени после индукции патологии. На основании исследований, целью которых являлось получение воспаления в дыхательных путях животных, подтверждено, что невозможно получить воспалительное повреждение только в бронхах, в любом случае вовлекается легочная ткань и наоборот. Этот материал поможет исследователям выбрать подходящий метод для индукции ОБ у животных и информативные показатели для разработки протокола исследования.

Ключевые слова: острый бронхит, липополисахарид, сигаретный дым, воспаление, модели на животных.

Для цитирования: 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. https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-10

Experimental animal models of acute bronchitis

A. Katelnikova, PhD, Toxicology Team Leader,
K. Kryshen, PhD, Head of Toxicology and Microbiology,
M. Makarova, Dr. Med. Sci., Director,
V. Makarov, Dr. Med. Sci., professor, Deputy Director for Science
Institute of Preclinical Studies
Russia, 188663, Leningradskiy region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy, st. Zavodskaya, 3. b. 245
E-mail: katelnikova.ae@doclinika.ru

Summary. Acute bronchitis (OB) relate to the most pressing problems of modern pulmonology because of the high incidence of people. In this connection, there is a constant search and development of new medicines for the treatment of OB. In order to register new pharmacological substances and preparations based on them, experimental models are needed to evaluate specific pharmacological activity. This review comprehensively discusses the animal species used to model OB, pathology inductors and measured indicators. Search for articles published in English carried out using Google Scholar and PubMed databases (from 1961 to 2018). To search for articles in Russian a database of the scientific electronic library eLIBRARY.RU was used. Forty-three articles were considered acceptable for inclusion in this review. Despite the fact that the review is devoted to modeling OB this included articles with experimental modeling of acute tracheobronchitis, acute bronchopulmonary inflammation, acute lung damage and acute respiratory distress syndrome since the same pathological inducers and routes of administration are often used to model these pathologies. According to peer-reviewed articles mice and rats are mainly used to model acute damage to the lower respiratory tract and lungs. The most popular inducers for modeling acute bronchopulmonary pathology are lipopolysaccharide and cigarette smoke. Mostly used indicators for assessing damage in animals include analysis of bronchoalveolar lavage, histopathology and measurement of edema at different time points after pathology induction. Based on studies aimed to obtain inflammation in the respiratory tract of animals it was confirmed that it is impossible to receive inflammatory damage only in the bronchi, one way or another, lung tissue is involved and vice versa. This information will help researchers choose the appropriate method for the induction of OB in animals and informative indicators for developing a study protocol.

Key words: acute bronchitis, lipopolysaccharide, cigarette smoke, inflammation, animal models.

For citation: Katelnikova A., Kryshen K., Makarova M., Makarov V. Experimental animal models of acute bronchitis. Laboratory Animals for Science. 2019; 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-10

Введение

По данным Федеральной службы государственной статистики, в России в 2017 г. заболевания органов дыхания у взрослых по частоте встречаемости заняли 1-е место и составили 353,5 случая на 1000 населения [1]. Самым распространенным заболеванием дыхательных путей является острый бронхит (ОБ). По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ выступает одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [2].

С целью регистрации новых лекарственных средств (ЛС), планируемых для лечения ОБ у человека, необходимы экспериментальные модели, позволяющие провести оценку специфической фармакологической активности препарата. Для моделирования ОБ используют разные виды животных (крыс, мышей, карликовых свиней, морских свинок, собак и т.д.), разные индукторы патологии и оцениваемые показатели. Указанное выше всесторонне рассмотрено в настоящем обзоре, который поможет исследователям выбрать подходящий метод для индукции ОБ у животных и информативные показатели для разработки протокола исследования.

Материал и методы

Стратегия поиска. Поиск статей, опубликованных на английском языке, осуществляли по базам данных Google Scholar и PubMed (1961–2018), на русском языке – по базе данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Поиск проводили по следующим семантическим полям: острый бронхит, животные, крысы, мыши, воспаление дыхательных путей, бронхолегочное воспаление, сигаретный дым, липополисахарид (ЛПС).

Критерии включения:

- статья посвящена острому воспалению дыхательных путей и легочной ткани у животных;
- в статье подробно изложен метод индукции патологии на животных;
- в статье оценены параметры, указывающие на развитие индуцируемой патологии.
- Критерия исключения:
- тезисы;
- обзоры;
- неопубликованные статьи;
- результаты клинических исследований.

Результаты и обсуждение

Из 646 предложенных статей теме обзора соответствовало 43. Несмотря на то, что обзор посвящен моделированию ОБ, сюда были включены статьи, посвященные экспериментальному моделированию острого трахеобронхита, острого бронхолегочного воспаления, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, поскольку для моделирования данных патологий часто используют одинаковые индукторы патологии и пути введения. Кроме того, эндотрахеальное введение индуктора патологии не может изолированно поражать только бронхи или только легкие.

Наиболее популярными индукторами моделирования острой бронхолегочной патологии являются ЛПС и сигаретный дым, направленные на воспро-

изведение известных факторов риска – инфекция и курение (включая пассивное).

В табл. 1–4 представлены индукторы для моделирования острого повреждения нижних дыхательных путей и легких на разных видах животных. Грызуны и мелкие животные широко используются для моделирования патологий дыхательной системы, хотя есть много ограничений, включая анатомические различия и общие функции легких. Несмотря на эти ограничения, уровень, до которого они воспроизводят патологию или восстановление ткани, считается достаточным для ответа на многие фундаментальные вопросы. В то же время модели на крупных животных важны на доклинических стадиях для воспроизведения сложных клинических состояний. Крупные животные больше похожи на людей с точки зрения архитектуры легких, количества долей и характера ветвления дыхательных путей [3].

Крысы. Крыса наиболее часто используется, как в биомедицинских исследованиях по изучению токсичности лекарственных препаратов. По сравнению с другими лабораторными животными, крысы воспроизводят многие признаки аллергии дыхательных путей и аллергической астмы, которые схожи с клиническими признаками у человека. Одно из главных преимуществ, что эти данные могут быть экстраполированы из экспериментальных исследований на человека [3]. Крысы используются для моделирования острых и хронических патологий нижних дыхательных путей и легких [4–17]. Одним из важных ограничений при этом является проблема воспроизведения структуры и патологии малых дыхательных путей, так как крысы имеют только несколько уровней ветвления дыхательных путей, что сильно отличается от структуры дыхательных путей человека [18]. Из-за недостатка бокаловидных клеток у крыс регистрируют слабый метапластический ответ [19].

Таблица 1

Моделирование острого повреждения нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, бронхиолы) и легких на крысах

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
ЛПС	Острый бронхоальвеолит	Э/т в дозе 0,4 мг/кг. Эвтаназия через 24, 48 и 72 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав; клинический анализ крови; гистология	Увеличение провоспалительных клеток в БАЛ; инфильтрация слизистой бронхов лейкоцитами, гиперплазия бокаловидных клеток, отек слизистой	[4, 5]
	Острый респираторный дистресс-синдром	Э/т в дозе 16 мг/кг. Эвтаназия через 1, 2, 3, 5, 10, 16 и 24 ч после введения ЛПС	БАЛ: общий белок, TNF-α, ЛДГ; гистология, рентгенография грудной клетки	Увеличение общего белка, ЛДГ и экспрессии TNF-α в БАЛ; инфильтрации ткани легких полиморфно-ядерными нейтрофилами, диффузное утолщение межальвеолярной стенки, участки уплотнения в легких, выраженная альвеолярная консолидация	[6]
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 3,75 мг/кг. Эвтаназия через 6 ч после введения ЛПС	БАЛ: IL-1β, TNF-α, LTB4, PGE2; иммуногистохимия сосудов легких ICAM-1	Увеличение количества нейтрофилов и экспрессии IL-1β, TNF-α, PGE2 в БАЛ. LTB4 не изменялся; увеличение экспрессии ICAM-1 на сосудах	[7]
	Острый респираторный дистресс-синдром	Э/т в дозе 0,5 мг/кг. Эвтаназия через 4 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, TNF-α, NO, общий белок, альбумин; вес легкого (влажное/высушенное); гомогенат легких: миелопероксидаза, газы крови; гистология	Увеличение количества клеток, общего белка, альбумина, NO и экспрессии TNF-α в БАЛ; отек легких; увеличение миелопероксидазной активности; инфильтрация нейтрофилами альвеолярных перегородок, перибронхиолярного и перевваскулярного интерстиция, отек слизистой, гиперплазия лимфоидной ткани связанной с бронхами	[8]

Продолжение табл. 1

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
Сигаретный дым	Острый бронхит	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Концентрация смолы на 1о животное 60 мг/кг, никотина – 4,2 мг/кг. Экспозиция дыма на протяжении 28 дней. Эвтаназия на 28-й день после последней экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав; клинический анализ крови; гистология	Увеличение провоспалительных клеток в БАЛ; лейкоцитоз в крови; гиперплазия эпителия бронхов, инфильтрация слизистого и подслизистого слоев бронха нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, очаговый некроз слизистой бронхов с деформацией, а также мелкоочаговая пневмония. В тканях легкого отмечена лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация	[9]
Хлорид никеля	Острый бронхиолит	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция 2% раствора хлорида никеля в течение 5 ч. День 1-й – 0,85 мг Ni/м^3, день 2-й – 5–0,24 мг Ni/м^3. Эвтаназия на 3-, 4-, 5-, 6- и 8-й дни после воздействия хлорида никеля	БАЛ: клеточный состав, белок, общая эластическая активность, 1-антитрипсин, фукоза, CINC, GRO, L-селектин, сиаловая кислота, β-глюкоронидазная активность	Увеличение нейтрофилов, уровня общего белка, эластическая активность, 1-антитрипсин, β-глюкоронидазная активность, сиаловая кислота, фукоза, L-селектин, CINC, GRO в БАЛ	[10]
Сернистый ангидрид (SO_2)	Острый бронхит	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Подача 230 ppm SO_2 в течение 5 ч 1-й и 2-й дни или 1, 2, 4 и 5 нед. Эвтаназия на 1-, 2-, 4- и 5-й нед. после воздействия SO_2	Иммуногистохимическая идентификация PMNs крыс в срезах трахеи; ПЦР мРНК: КС, MIP-2	Увеличение миграции нетрофилов в дыхательные пути; увеличение экспрессии КС, MIP-2	[11]
	Острый бронхит	Ингаляционно, через индивидуальную маску. Подача 250 или 350 ppm SO_2 5 ч в день, в течение 4 дней Эвтаназия на 1-й и 4-й день после воздействия SO_2	БАЛ: клеточный состав, общий белок, ЛДГ, N-ацетилглюкозаминидаза; гистология	Увеличение нейтрофилов в БАЛ.	[12]

Окончание табл. 1

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
Азотная кислота	Острый бронхиолит	Э/т 0,5% раствор азотной кислоты (0,3 мл/100 г массы тела). Эвтаназия на 2-, 7-, 14- и 30-й дни после введения азотной кислоты	Гистология	День 2-й: инфильтрация ткани легких нейтрофилами, периваскулярный и альвеолярный отек легких; день 7-й: гиперплазия эпителия бронхов, появление участков ателектаза в легких; день 14-й: инфильтрация слизистой бронхов преимущественно нейтрофилами и мононуклеарами, появление больших очагов ателектаза в легких; день 30-й: гнойный бронхиолит, мононуклеарная инфильтрация и фиброз бронхиол	[13]
Формалин	Острый бронхит	Э/т 1% раствор формалина. Эвтаназия через 24, 48 и 72 ч после введения формалина	БАЛ: клеточный состав; гистология	Увеличение провоспалительных клеток в БАЛ; гиперплазия эпителия бронхов, увеличение количества бокаловидных клеток с гликозамингилканами, инфильтрация слизистого и подслизистого слоев стенки бронхов	[14]
Скипидар	Острый бронхиолит	Э/т 0,1 мл живичного скипидара. Эвтаназия на 6-й день после введения скипидара	Гомогенат легких: молочная и пировиноградная кислота; гистология	Увеличение в лимфоцитах крови и ткани легких лактата, АДФ, АМФ; снижение содержания пирувата; утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие кровеносных сосудов, наличие в экссудате нейтрофильных лейкоцитов и нитей фибрина, некроз легочной ткани	[15, 16]
Комбинация (сигаретный дым + бактерии)	Острый бронхит	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. На протяжении 21 дня – сигаретный дым 100 г/м^3; 1 раз в неделю – введение бактерий 0,1 мл *Streptococcus pneumoniae*. Эвтаназия на 22-й день после начала воздействия сигаретного дыма	БАЛ: белок; гистология	Патологические изменения в легочной ткани, прилежащей к трахее и бронхам	[17]

Примечание. Э/т – энотрахеальное введение; АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ЛПС – липополисахарид; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; мРНК – матричная РНК; ПЦР – полимеразная цепная реакция; Э/т – эндотрахеальное введение; CINC – цитокин-индуцированный нейтрофильный хемоаттрактант; GRO – онкоген, относящийся к росту; ICAM – молекула межклеточной адгезии; IL – интерлейкин; LTB – лейкотриен; MIP – макрофагальный воспалительный белок; NO – оксид азота; KC – ǵхемокин; PGE – простагландин; PMNs – полиморфно-ядерные нейтрофилы; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Мыши. В течение многих лет мыши были часто используемой тест-системой для моделирования заболеваний человека, поскольку их физиология и генетика близки человеку [20–22]. Генетический материал мыши подобен генетическому материалу человека на 99% [21, 23]. Таким образом, мышь обеспечивает превосходный молекулярный/генетический инструментарий для фармакологических исследований [3]. Их небольшой размер делает возможным проведение крупномасштабных/высокопроизводительных исследований, а также является экономически выгодным. В настоящее время иммунная система мышей очень хорошо изучена. Доступность инбредных штаммов и специфических генов, которые могут быть направлены на оценку функции конкретного гена при повреждении, позволяет широко использовать мышей в исследованиях с моделированием патологий дыхательной системы [24–47] (см. табл. 2).

Таблица 2

Моделирование острого повреждения нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, бронхиолы) и легких на мышах

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
ЛПС	Острый трахеобронхит	Э/т в дозе 5 мг/кг. Эвтаназия через 7 дней после введения ЛПС	Кровь и гомогенат трахеи: IL-6, TNF-α, NO; вестерн-блоттинг: iNOS, TLR4, NF-kB p65; гистология	Увеличение в крови и гомогенате IL-6, TNF-α, NO; увеличение экспрессии белка TLR4, NF-kB p65 и iNOS; диффузная инфильтрация слизистой трахеи гранулоцитами, лимфоцитами и моноцитами, и тек слизистой	[24]
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 0,125 мг/кг. Эвтаназия через 24 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, перекисное окисление липидов, IL-1β, KC, MIP-1, MCP-1; вес легкого (влажное/высушенное); гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение популяции нейтрофилов и перекисного окисления липидов, увеличение экспрессии IL-1β, KC, MIP-1, MCP-1 в БАЛ; отек легкого; кровоизлияния в альвеолах, отек стенок альвеол, увеличение нейтрофилов в просвете альвеол; увеличение экспрессии NF-kB p65	[25]
	Острое повреждение легких	И/н в дозе 0,53 мг/кг. Эвтаназия через 24 и 48 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-6, TNF-α, KC, MCP-1; активность сфингомиелинидазы	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-6, TNF-α, активности KC, MCP-1, активности сфингомиелинидазы в БАЛ	[26]
	Острое повреждение легких	И/н в дозе 0,43 мг/кг. Эвтаназия через 24 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-6, TNF-α; гомогенат легких: миелопероксидаза, вес легкого (влажное/высушенное); гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-6, TNF-α в БАЛ; увеличение миелопероксидазной активности; отек легкого; кровоизлияния в альвеолах, отек стенок альвеол, увеличение нейтрофилов в просвете альвеол; увеличение экспрессии NF-kB p65	[27]
	Острое повреждение легких	В/б в дозе 5 мг/кг. Эвтаназия через 10 нед. после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-6, TNF-α; гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α в БАЛ; кровоизлияния в альвеолах, отек стенок альвеол, увеличение нейтрофилов в просвете альвеол; увеличение фосфорилирования MAPK p38 и транслокации NF-kB p65	[28]
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 1 мг/кг. Эвтаназия через 6 дней после введения ЛПС	БАЛ: IL-1β, IL-6, TNF-α	Увеличение экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α в БАЛ	[29]
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 8 мг/кг. Эвтаназия через 6 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-6, TNF-α; вес легкого (влажное/высушенное); гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α в БАЛ; отек легких; периваскулярная инфильтрация полиморфно-ядерными нейтрофилами ткани легких; увеличение экспрессии белка TLR, MyD88, NF-kB	30
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 5 мг/кг. Эвтаназия через 24 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-6, TNF-α, MIP-2; гомогенат легких: глутатион, супероксиддесмутаза, малоновый диальдегид, миелопероксидаза; вес легкого (влажное/высушенное); гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α и активности MIP-2 в БАЛ; отек легких; увеличение уровня малонового диальдегида, снижение глутатиона и супероксиддисмутазы; кровоизлияния в альвеолах, отек и инфильтрация стенок альвеол, увеличение нейтрофилов в просвете альвеол, участки ателектаза; увеличение экспрессии белка TLR4, MMP-9, NF-kB	[31]

Продолжение табл. 2

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
	Острое повреждение легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Концентрация 0,5 мг/мл, 4,8 л/мин в течение 30 мин. Эвтаназия через 6 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, общий белок, IL-6, TNF-α; гомогенат легких: малоновый диальдегид, миелопероксидаза, супероксиддисмутаза; гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, общего белка, экспрессии IL-6, TNF-α в БАЛ; увеличение уровня малонового диальдегида, снижение супероксиддисмутазы; кровоизлияния в альвеолах, отек стенок альвеол, увеличение нейтрофилов в просвете альвеол; увеличение экспрессии белка NF-kB p65	[32, 33]
	Острое повреждение легких	И/н в дозе 20 мг/кг. Эвтаназия через 24 ч после введения ЛПС	- БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-6, TNF-α; гомогенат легких: миелопероксидаза, вес легкого (влажное/высушенное); гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α в БАЛ; увеличение активности миелопероксидазы; отек легких; инфильтрация сосудов легких; Звеличение экспрессии белка NF-kB p65 и MyD88	[34]
	Острое повреждение легких	И/н в дозе 0,5 мг/кг. Эвтаназия через 24 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-6, TNF-α, ROS, NO; гистология; вестерн-блоттинг	Увеличение количества клеток, экспрессии IL-6, TNF-α, ROS, NO в БАЛ; инфильтрация легких; увеличение экспрессии MCP-1, NF-kB p65	[35]
	Острое повреждение легких	Э/т в дозе 2 мг/кг. Эвтаназия через 2, 4, 6, 12 и 24 ч после введения ЛПС	Гомогенат легких: IL-1β, IL-6, TNF-α, КС; оценка апоптоза клеток легких (TUNEL); гистология	Увеличение экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α, КС; увеличение апоптотических клеток	[36]
Сигаретный дым	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Одна «затяжка»/мин продолжительностью 2 с и объемом 35 мл, 400 мг/м^3 в течение 1 ч. Экспозиция – 3 дня. Эвтаназия через 4 дня после начала экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав, IL-6, TNF-α, MIP-2, KC, MCP-1; иммуногистохимия; ПЦР: РНК	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-6, TNF-α, MIP-2, KC, MCP-1 в БАЛ; воспалительная инфильтрация сосудов легких; увеличение экспрессии генов связанных с окислительным стрессом	[37]
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Вариант 1. 450 мг/м^3, экспозиция в течение 1 ч 2 раза в день на протяжении 3 дней Вариант 2. 450 мг/м^3. Экспозиция 2 ч в течение 3 дней. Эвтаназия: вариант 1–4-й день; вариант 2–4-й и 6-й день после начала экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: количество клеток, общий белок; гомогенат легких: IL-8, IL-6, TNF-α, IL-1β, KC, MCP-1, MIP-2, IL-10; иммуногистохимия	Увеличение количества провоспалительных клеток, общего белка в БАЛ; увеличение экспрессии IL-6, TNF-α, IL-1β, KC, MCP-1, MIP-2; увеличение экспрессии белка COX-2, PGF2; скопление нейтрофилов вокруг сосудов, инфильтрация стенок бронхов и альвеол, увеличение нейтрофилов в интерстициальном и альвеолярном пространстве	38
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. 250 и 500 мг/ м^3 в течение 50 мин, 100% сигаретный дым. Экспозиция – 3 дня. Эвтаназия через 4 дня после начала экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, GM-CSF, KC (CXCL1), TNF-α, IFNβ, MCP-1, MIG, MIP2 (CXCL2) и MIP-1α (CCL3)	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IL-17A, GM-CSF, KC (CXCL1), TNF-α, IFNβ, MCP-1, MIG, MIP2 (CXCL2) и MIP-1α (CCL3) в БАЛ	[39]

Продолжение табл. 2

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция сигаретного дыма 100 мг/м^3 в течение 1-й недели, затем 250 мг/ м^{3}в течение 6 ч в день, 5 дней в нед. Периоды – 10, 16 и 22 нед. Эвтаназия через 10, 16 и 22 нед после начала экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав; зимография: мММР; гистология	Увеличение количества провоспалительных клеток в БАЛ; увеличение активности ММР-2 и ММР-9; эмфизема легких, увеличение нейтрофилов и макрофагов в альвеолярном пространстве	[40]
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. День 1-й – 6 сигарет (экспозиция 30 мин); Дни 2–5-й – 10 сигарет (экспозиция 50 мин). Эвтаназия через 16 ч после последней экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав, IL-17, IL-10, CD103; цитометрия гомогенатов легких	Увеличение количества провоспалительных клеток, экспрессии IL-17, CD103 и снижение IL-10 в БАЛ; увеличение количества макрофагов в легких	[41]
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. День 1-й – 7 сигарет; день 2-й – 9 сигарет; День 3 и 4 – 11 сигарет. Эвтаназия через 18 ч после последней экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав; гистология; ПЦР мРНК: IL-1β, TNF-α, CCL-1, KC, MUC5AC	Увеличение количества провоспалительных клеток в БАЛ; увеличение нейтрофилов и макрофагов в альвеолярном пространстве; увеличение экспрессии белка IL-1β, TNF-α, CCL-1, KC, MUC5AC	[42]
	Острое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция по 30 мин 4 раза в день, 5 сигарет за один раз. Продолжительность – 7 дней. Эвтаназия через 8 дней после начала экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав, KC, MCP-1, MIP-3α; ПЦР: РНК; гистология	Увеличение количества провоспалительных клеток и экспрессии KC, MCP-1, MIP-3α в БАЛ; увеличение нейтрофилов и макрофагов в альвеолярном пространстве, утолщение стенок бронхов и альвеол	[43]
	Подострое воспаление легких	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция 4 раза в день по 30 мин, 5 раз в неделю. 30 л/мин.Продолжительность 4 нед. Эвтаназия через 24 ч после последней экспозиции сигаретного дыма	БАЛ: клеточный состав, IL-6, TNF-α, IL-1β, KC, MCP-1; ПЦР: РНК; гистология	Увеличение количества провоспалительных клеток и экспрессии KC, MCP-1, MIP-3α в БАЛ; воспалительная инфильтрация в бронхиальной стенке и перебронхиальной ткани; увеличение экспрессии белка ММР-9	[44]
Мелфалан	Острое воспаление дыхательных путей	Э/т в дозе 1 мг/кг (0,4 мг/мл). Эвтаназия через 6 и 18 ч и 2 и 4 нед после введения мелфалана	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, IL-6; вес легкого (влажное/высушенное); анализ отложения коллагена в легочной ткани	Увеличение количества нейтрофилов, IL-1β, IL-6 в БАЛ; отек легкого; увеличение концентрации коллагена в легочной ткани	[45]
	Острое воспаление дыхательных путей	Э/т в дозе 0,1 – 1 мг/кг (объем 50 мкл, 0,04 – 0,4 мг/мл). Эвтаназия через 6, 20 и 48 ч и 90 дней после введения мелфалана	БАЛ: лейкоциты, подмножество лимфоцитов, ЛДГ; гомогенат легких: IL-1β, IL-6; вес легкого (влажное/высушенное);	Увеличение количества нейтрофилов, ЛДГ в БАЛ; увеличение IL-1β, IL-6 в гомогенате легких; отек легкого; увеличение концентрации коллагена; отложение коллагена в тканях легких	[46]

Окончание табл. 2

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
Вирус	Острый вирусный бронхиолит	И/н инокуляция SeV, вирус парагриппа мыши типа 1 в дозе 5000 ТИД50 (День 0). Эвтаназия в день 8 и 21	БАЛ: клеточный состав, IL-2, IL-3, IL-4, IL-2, IL-5, TNF-α, IL-1 β, IL-1β, KC, IL-9-15, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFNγ, CCL2/JF, CCL3/MIP-1β, CCL4/MIP-1j, CCL5/RANTES; ПЦР: мРНК	Увеличение провоспалительных клеток и экспрессии медиаторов воспаления	[47]

Примечание. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; В/б – внутрибрюшинное введение; И/н – интраназальное введение; ЛПС – липополисахарид; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПЦР – полимеразная цепная реакция; РНК – рибонуклеиновая кислота; ТИД50 – 50% тканевая инфекционная доза; Э/т – эндотрахеальное введение; CCL – хемокин; CD – поверхностный лейкоцитарный антиген; COX-2 – циклооксигеназа-2; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; MCP – хемоаттрактантный белок для моноцитов; MIG – монокин, индуцированный интерфероном γ; MIP – макрофагальный воспалительный белок; MMP – матриксная металлопротеиназа; MyD88 – цитозольный адаптерный белок; NF-kB – транскрипционный фактор (ядерный фактор); NO – оксид азота; KC – α-хемокин; PGE – простагландин; PMNs – полиморфно-ядерные нейтрофилы; RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации; ROS – активные формы кислорода; TLR – Толл-подобные рецепторы; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Таблица 3

Моделирование острого повреждения нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, бронхиолы) и легких на морских свинках

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
Сернистый ангидрид ($S0_2$)	Острый бронхит	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Подача 400 ppm $S0_2$ в течение 3 ч. Эвтаназия через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ч после воздействия сернистого газа.	БАЛ: общее количество клеток, фосфатидилхолин, фукоза; скорость мукоцилиарного клиренса	Увеличение нейтрофилов в БАЛ; снижение уровня фосфатидилхолина, уровень фукозы не изменялся; снижение мукоцилиарного клиренса	[51]

Примечание. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

Морские свинки. Роберт Кох в 1882 г. был первым, кто использовал морских свинок в качестве хозяина для бактериальных инфекций [48, 49]. С тех пор они служат в качестве лабораторных животных, хотя и не так часто, как крысы и мыши. В основном морские свинки задействованы в исследованиях анафилаксии, гнотобиотиков, астмы, иммунологии, инфекционных и пищевых заболеваний и отологии [3]. Дыхательные пути морских свинок очень чувствительны к аллергенам, как и у людей. В настоящее время их обычно применяют для тестирования новых препаратов, направленных на лечение астмы. Также морских свинок выбирают в качестве тест-системы для изучения туберкулеза из-за их высокой восприимчивости к инфекции. Они показывают отличную реакцию на стандартные пероральные химиопрепараты и вакцины. Морские свинки, инфицированные туберкулезом, считаются «золотым стандартом» для изучения различных методов доставки лекарств и вакцин и оценки их безопасности. Хемокины и цитокины являются основными регуляторами иммунных реакций на туберкулез и образование гранулемы, как у людей, так и у морских свинок. Поэтому морские свинки представляют собой отличную модель для понимания иммунологических реакций на туберкулез [49, 50].

Таблица 4

Моделирование острого повреждения нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, бронхиолы) и легких на собаках

Индуктор воспаления	Название модели	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
Сигаретный дым	Острое воспаление легких	Ингаляционно, через индивидуальную маску. Одна «затяжка» 5 см сигареты в течение 7 мин. Всего 14 «затяжек» или 420 мл сигаретного дыма. Экспозиция – 24 ч. Эвтаназия 1 раз в 5–7 дней до экспозиции сигаретного дыма и после	БАЛ: клеточный состав, общий белок, эластаза (активность и концентрация), α-1-протеиназы ингибитор	Увеличение количества лейкоцитов за счет притока полиморфно-ядерных нейтрофилов, уменьшение концентрации эластазы в БАЛ	52
Кадмий	Острое воспаление дыхательных путей	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция 0,3% раствора кадмия в течение 20 мин. Эвтаназия – через 5–8 ч после воздействия кадмия	БАЛ: клеточный состав; бронхоскопия; клинический анализ крови	Увеличение провоспалительных клеток в БАЛ; клинический анализ крови не изменился; кашель	53
	Острое воспаление дыхательных путей	Ингаляционно, подача воздуха животным в бокс. Экспозиция 0,2% раствора кадмия в течение 15 мин. Экспозиция на протяжении 4 нед. Эвтаназия через 1 день и на 1–4-й неделе после воздействия кадмия	Физикальное обследование; плетизмография всего тела; рентгенография грудной клетки; бронхоскопия; БАЛ: клеточный состав, MMP-2, MMP-9; клинический анализ крови	Преходящее воспаление бронхов с преобладанием нейтрофилов; нейтрофилия крови, которая сохранялась до 4 нед; кратковременное повышение реактивности бронхов; значительное увеличение активности MMP-9 в БАЛ	54

Примечания: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; MMP – матриксная металлопротеиназа.

Собаки. Собак используют в качестве тест-систем в ряде исследований в области ортопедических и зубных имплантатов, систем доставки лекарств, фармакокинетики и медицинской визуализации. К их уникальным преимуществам относят спокойный характер, хорошо развитые когнитивные функции и способность к обучению [3]. Для собак доступен широкий спектр медицинских приборов и процедур. Интубацию дыхательных путей у собак легко проводить из-за относительно короткой формы рта и его способности широко открываться. Поэтому на собаках изучают модели как острого, так и хронического повреждения нижних дыхательных путей и легких [52–55]. Хотя сходство дыхательной системы человека с собачьей позволяет использовать их для оценки новых лекарственных форм и вариантов лечения, но здесь возникают этические проблемы. Кроме того, существует значительная вариабельность беспородных собак, хотя в некоторых исследованиях желательно, чтобы собаки разных пород давали больше информации о патогенезе и эффективности лечения. Эта гетерогенность вносит сложности с точки зрения анализа полученных результатов [3].

Таблица 5

Моделирование острого повреждения нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, бронхиолы) и легких на карликовых свиньях

Индуктор воспаления	Модель	Метод	Оцениваемые показатели	Результат индукции	Источник
ЛПС	Острое повреждение бронхов	Э/т с использованием бронхоскопа в дозах 0,5; 1 и 2 мг/кг. Эвтаназия через 20 ч после введения ЛПС	БАЛ: клеточный состав, IL-1β, TNF-α; ПЦР мРНК: MMP-9, MMP-12, ELS-1; гистология	Увеличение провоспалительных клеток в БАЛ; увеличение экспрессии IL-1β, TNF-α, MMP-9, MMP-12, ELS-1; бронхит, непроходимость дистальных бронхов, повреждение альвеол: выраженная инфильтрация нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами стенок альвеол, эпителия дистальных бронхов и увеличение в просвете	[58]

Примечания: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ЛПС – липополисахарид; мРНК – матричная РНК; ПЦР – полимеразная цепная реакция; Э/т – эндотрахеальное введение; IL – интерлейкин; MMP – матриксная металлопротеиназа; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; ELS-1 – нейтрофильная эластаза.

Карликовые свиньи. Свиньи имеют большие преимущества, что позволяет широко использовать их в качестве моделей в доклинических исследованиях во всем мире. Физиология, иммунология, морфология органов и метаболизм свиньи практически идентичны человеку [3, 56]. Более того, последовательности генома свиньи уже выявлены и могут быть сопоставлены с человеческими аналогами [57]. Хотя большинство медицинских устройств для человека можно применять у свиней, некоторые процедуры, включая интубацию трахеи, у свиней сложнее, чем у других животных или человека [58]. Большинство исследований в области дыхательной системы требуют интубации животного, которое у свиней осложняется из-за длинного и узкого рта, а также нет возможности открыть его так широко, как у собаки. Кроме того, их гортань маленькая по сравнению с размером их тела, что делает интубацию еще сложнее. Свиньи также чувствительны к любым устройствам или процедурам, проводимым внутри полости рта, поэтому во время интубации может развиться ларингоспазм [59].

Механизмы возникновения повреждений при соответствующем индукторе патологии

ЛПС, или эндотоксин, – составная часть наружных клеточных мембран грамотрицательных бактерий. ЛПС постоянно выделяется и циркулирует в окружающей среде. При попадании в организм ЛПС действует как провоспалительный агент [60, 61]. Например, при остром вдыхании ЛПС у человека появляются такие клинические симптомы, как лихорадка, озноб и бронхоспазм [61, 62]. Распознавание ЛПС опосредовано Toll-подобным рецептором типа 4 (TLR4). Это распознавание включает в себя связывание ЛПС с ЛПС-связывающим белком, а затем с CD14, который ассоциируется с комплексом, включающим

TLR4 и MD2. Образование TLR4-центрированного рецепторного комплекса с ЛПС индуцирует сильный иммунный ответ, который способствует секреции провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-8 и TNF-α) по пути MyD88. Передача сигналов ЛПС также включает MyD88-независимый каскад, который обеспечивает экспрессию IFN-индуцибельных генов [60, 63]. В результате активируются все основные клеточные функции, связанные с развитием фагоцитоза и представлением антигенов, продукцией NO и свободных форм кислорода, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины: IL-1, IL-6, IL-18, TNF-α, интерфероны I типа, хемокины [63]. За счет того, что ЛПС является мощным активатором врожденного иммунного ответа, его часто используют для моделирования патологий со стороны дыхательной системы [4–8, 24–36, 58]. Патологические изменения в нижних дыхательных путях и в легких на фоне введения ЛПС представлены в табл. 1, 2 и 5.

Сигаретный дым. Курение табака является важным фактор риска ОБ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [55]. В табачном дыме содержатся активные формы кислорода, которые повреждают эпителиальные клетки дыхательных путей, вызывая перекисное окисление липидов клеточных мембран, активируют окислительно-чувствительные клеточные пути и вызывают повреждение ДНК. Компоненты табачного дыма активируют внутриклеточные сигнальные каскады эпителиальных клеток, которые приводят к активации воспалительных генов за счет индукции AP-1 и NF-kB. Поэтому в мокроте курильщиков обычно повышена продукция цитокинов типа IL-1β, TNF-α, IL-6, а также IL-8 – с дальнейшим увеличением при обострении [64, 65].

Сигаретный дым индуцирует многие признаки острого бронхита и воспаления легких, включая инфильтрацию слизистой бронхов, изменения уровней провоспалительных цитокинов, легочную инфильтрацию макрофагами и нейтрофилами, фиброз дыхательных путей и эмфизему [3, 9, 37–44, 55]. Однако в настоящее время не существует стандартизированного метода или протокола исследования по воздействию сигаретного дыма на животных, что ограничивает его использование в качестве индуктора патологии. В эксперименте должны рассматриваться стандартизированные сигареты для доставки точной дозы взвешенных или твердых частиц, включая никотин и окись углерода, ведь тип сигарет, создающих дым (коммерческие сигареты или исследовательские сигареты, с фильтром или без него), компоненты сигаретного дыма, используемые для воздействия, системы доставки («все тело» *vs* «только нос») и, что наиболее важно, доза дыма – важные определяющие факторы [55, 66]. Существуют два метода экспозиции сигаретного дыма: метод называемый «только нос», когда дым подают прямо к носу и пасти животного, и окуривание «всего тела» при помещении животного помещают в камеру, наполненную контролируемой концентрацией дыма. Оба метода широко практикуются и показывают сходные результаты в отношении наличия в БАЛ популяций воспалительных клеток, уровней цитокинов и терапевтического ответа [67, 68].

Тяжелые металлы (кадмий, никель). Кадмий – токсичный элемент, представляющий серьезную опасность для человека и животных. Избыток кадмия нарушает усвоение и обмен других микроэлементов (Zn, Cu, Se, Fe), что может вызывать их дефицит. Он вытесняет кальций и замещает цинк в составе биомолекул. Накапливаясь в почках, кадмий вызывает почечный кальциевый ацидоз, вследствие чего могут развиваться 2 формы остеомаляции: кальципеническая и фосфопеническая [69].

В открытом доступе обнаружены 2 статьи с описанием использования кадмия в качестве индуктора ОБ. По результатам исследований кадмий вызывал не только воспаление в бронхах, но и в легочной ткани, т.е. сочетанное воспаление. Признаков поражения печени и почек в экспериментах при ингаляционном способе доставки кадмия не обнаружено [53, 54].

По данным литературы воздействие растворимых и нерастворимых соединений никеля активирует в организме HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) [70, 71]. Увеличение экспрессии HIF-1 приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клеток к гипоксии [70, 72]. Ингаляция хлоридом никеля в течение 5 дней приводит к развитию у крыс острого бронхиолита [10]. Хроническое воздействие никеля на крыс приводит к гиперплазии и фиброзу легочной ткани [70, 73].

Мелфалан. Мелфалан, или **L-фенилаланин мустард, сегодня широко использ**уется в качестве противоопухолевого препарата, это высокотоксичный бифункциональный алкилирующий агент [46]. Воздействие мелфалана в высоких дозах вызывает апоптоз и некроз, что приводит к серьезным повреждениям тканей, как в эпителии бронхов, так и в эндотелии [74]. Воздействие низких доз аналогов мелфалана с раздражающим действием может активировать внутриклеточные пути передачи сигнала в клетках дыхательного эпителия, приводящие к провоспалительному ответу [45, 46, 75]. Есть данные, что в дополнение к активации таких путей как стресс-индуцированной клеточной стимуляции, воздействие алкилирующего агента (так называемого «фосфорамид мустард») усиливает внутриклеточный окислительный стресс и механизмы антиоксидантной защиты [46].

Сернистый ангидрид (SO_2). Для моделирования ОБ на крысах, мышах, морских свинках и собаках в качестве провоспалительного агента использовали длительную экспозицию SO_2 [11, 12, 51, 76–79]. SO_2 – раздражитель верхних дыхательных путей; при вдыхании в высоких концентрациях вызывает нейтрофильное воспаление и гиперсекрецию слизи дыхательных путей [12]. Механизм SO_2-индуцированной секреции слизи и воспаления включает такие нейрогенные вещества, как NK-1 и вещество P [78]. Предполагается также участие окислительного стресса [12]. По результатам ряда экспериментов воспаление дыхательных путей у мышей [80] и повышенная гиперреактивность дыхательных путей у крыс [12] были связаны с увеличением экспрессии хемокинов на фоне экспозиции SO_2.

Таким образом, эффекты, вызванные SO_2 у крыс, коррелируют с симптомами бронхита у людей, но их тяжесть и продолжительность отличаются. Вполне вероятно, что механизм, с помощью которого SO_2 вызывает бронхит, отличается от причины возникновения бронхита у людей, причем у крыс возможно лишь ограниченное повреждение.

Азотная кислота. Модель с использованием азотной кислоты впервые была описана T. Moran и R. Heelstrom [81]. Такой способ применения азотной кислоты – это дешевый, быстрый и безопасный метод модели облитерирующего бронхиолита. Экспериментальный облитерирующий бронхиолит, индуцированный азотной кислотой, был продемонстрирован ранее у кроликов и хомяков [13]; при гистологическим исследовании были выявлены сходные изменения с описанными в аналогичной модели с введением аденовируса и гистологической картиной облитерирующего бронхиолита у детей.

Формалин. По данным литературы применение в качестве индуктора воспаления раствора формалина обосновано быстротой развития воспаления на прилежащие ткани и с сохранением признаков воспаления в течение 7 дней [82, 83]. Например, в результате введения формалина в носовые ходы у животных развиваются такие симптомы, как затрудненное дыхание, чихание, покраснение слизистой, серозные и гнойные выделения, что характерно для клинической картины острого риносинусита у человека. На микроскопическом уровне у животных развиваются: полнокровие, очаговый некроз слизистой оболочки носовых ходов, гиперплазия, выраженная инфильтрация лейкоцитами и мононуклеарами, увеличение количества бокаловидных клеток [82, 83]. Эндотрахеальное введение формалина приводит к появлению патологических изменений в месте контакта с тканями с развитием таких форм острого бронхита, как катаральный и катарально-гнойный [14].

Живичный скипидар. Эндотрахеальное введение скипидара сопровождается патологическими изменения в месте введения и переходом на легочную ткань, что обусловлено физико-химическими свойствами скипидара [15, 16]. На фоне введения скипидара в лимфоцитах крови и ткани легких крыс возникает энергодефицит.

Вирусы и бактерии в комбинации с сигаретным дымом. Вирусы и бактерии в качестве индукторов позволяет воспроизвести ОБ близкий по течению к клиническому инфекционному бронхиту у человека [17, 47]. В структуре патогенеза вирусных респираторных инфекций выделяют 4 последовательно развивающиеся фазы вне зависимости от вида вируса. Это фаза внедрения и репродукции возбудителя – вначале в эпителиальных клетках респираторного тракта, а затем — в кровяном русле, с развитием реакции со стороны альвеолоцитов и макрофагов. Фаза развития токсических или токсикоаллергических реакций сопровождается повышением проницаемости капилляров и формированием микроциркуляторных нарушений [84]. В инициации воспаления в ответ на внедрение бактерий одна из ведущих ролей принадлежит TLR, которые реагируют путем активации внутриклеточных сигнальных путей, изменяя экспрессию генов [85].

Заключение

Существует много экспериментальных моделей воспаления в нижних дыхательных путях на разных видах животных, включая мелких и крупных. Однако требуется стандартный протокол, который бы определял параметры, подлежащие оценке, и необходимые процедуры. В настоящем обзоре представлена информация о способах индукции ОБ у разных видов животных, различных методах, используемых для этой цели, и различных параметрах, которые могут быть оценены. К наиболее распространенному индуктору моделирования острой бронхолегочной патологии относится ЛПС – универсальный провоспалительный агент. С помощью ЛПС индуцируются острые процессы в бронхолегочной системе на разных уровнях, что применимо как к индукции ОБ, так и индукции воспаления в легких, респираторного дистресс-синдрома и бронхиолита. Индукция ОБ сигаретным дымом по частоте встречаемости занимает 2-е место и является самостоятельным направлением. В отличие от ЛПС при воздействии сигаретным дымом характерен быстрый переход острого воспаления в подострое с затрагиванием легочной ткани. Поэтому сигаретный дым как индуктор наиболее подходит для моделирования хронической патологии дыхательных путей и в частности для хронической обструктивной болезни легких. Как свидетельствуют полученные данные, невозможно получить воспалительное повреждение только в бронхах, так или иначе вовлекается и легочная ткань. Данный факт подтверждается в исследованиях, целью которых – получение воспаления в дыхательных путях животных [9, 53, 54, 58]. Тем не менее к индукторам, способным в большей степени повреждать бронхи, чем легкие, можно отнести такие воспалительные агенты, как формалин, тяжелые металлы и кислоты, так как они оказывают выраженное местно-раздражающее действие. Кроме того, формалин в качестве провоспалительного агента применим для моделирования картины характерной для бронхита, возникающего после гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний. Экспозиция тяжелыми металлами и кислотами подходит для воспроизведения профессиональных заболеваний дыхательной системы. В экспериментах на животных наиболее часто в качестве тест-системы применяются мелкие лабораторные животные крысы и мыши, но на заключительных стадиях доклинических исследований целесообразно привлечь крупных животных – карликовых свиней и собак. Однако использование последних ограничивается с этической точки зрения. Эта информация полезна для разработки протоколов по изучению специфической фармакологической активности новых препаратов направленных на лечение заболеваний нижних дыхательных путей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Российский статистический ежегодник.. 2018: Стат.сб. М.: Росстат. 2018; 694 с.

2. Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение. Терапия. 2017; 1(11): 31–5.

3. Reczysnka K., Tharkar P., Kim S.Y., Wang Y., Pamula E., Chan H. K., Chrzanowski W. Animal models of smoke inhalation injury and related acute and chronic lung diseases. Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. Vol. 123: 107–34. DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.005.

4. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Wosikowski K., Lehner M. D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine. 2015. Vol. 22 (13): 1172–7. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.

5. Seibel J., Kryshen K., Pongracz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. Pulm. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 51: 10–7. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.

6. Van Helden H.P.M. Kuijpers W.C., Steenvoorden D., Go C., Bruijnzeel P.L.B., Van Eijk M., Haagsman H.P. Intratracheal aerosolization of endotoxin (LPS) in the rat: a comprehensive animal model to study adult (acute) respiratory distress syndrome. Exp. Lung Res. 1997. Vol. 23(4): 297–316.

7. Alba-Loureiro T.C., Martins E.F., Miyasaka C.K., Lopes L.R., Landgraf R.G., Jancar S., Curi R., Sannomiya P. Evidence that arachidonic acid derived from neutrophils and prostaglandin E2 are associated with the induction of acute lung inflammation by lipopolysaccharide of Escherichia coli. Inflamm. Res. 2004. Vol. 53(12): 658–63. DOI:10.1007/s00011-004-1308-7.

8. Shirole R.L., Shirole N.L., Saraf M.N. Embelia ribes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. J. Ethnopharmacol. 2015. Vol. 168: 356–63. DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.009.

9. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Шиков А.Н. Изучение специфической фармакологической активности комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей вида Strongylocentrotus droebachiensis на модели острого бронхита у крыс.Биомедицина. 2018; 2: 85–94.

10. Ishihara Y., Kyono H., Serita F., Toya T., Kawashima H., Miyasaka M. Inflammatory responses and mucus secretion in rats with acute bronchiolitis induced by nickel chloride. Inhal. Toxicol. 2002. Vol. 14(4): 417–30. DOI:10.1080/08958370252871032.

11. Farone A., Huang S., Paulauskis J., Kobzik L. Airway neutrophilia and chemokine mRNA expression in sulfur dioxide-induced bronchitis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1995. Vol. 12 (3): 345–50. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873201.

12. Kodavanti U.P., Schladweiler M.C., Ledbetter A.D., Ortuno R.V., Suffia M., Evansky P., Huang Y.C. The Spontaneously Hypertensive Rat: An Experimental Model of Sulfur Dioxide–Induced Airways Disease. Toxicol. Sci. 2006. Vol. 94(1): 193–205. DOI:10.1093/toxsci/kfl087.

13. Costa C.L.B., Spilborghs G.M., Martins M.A., Saldiva P.H., Mauad T. Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood bronchiolitis obliterans. Respiration. 2005. Vol. 72(6): 642–9. DOI:10.1159/000087363.

14. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н. Изучение специфической фармакологической активности комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей вида Strongylocentrotus droebachiensis на модели острого бронхита, индуцированного формалином у крыс. Биофармацевтический журнал. 2016; 8 (6): 56–63.

15. Болехан А.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Экспериментальное обоснование применения бемитила в сочетании с трекрезаном и полиоксидонием при бронхолегочном воспалении. Психофармакология и биологическая наркология. 2007; 7 (2): 1555–62.

16. Зарубина И.В. Мокренко Е.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Бронхолегочное воспаление как объект воздействия иммуномодуляторов разной химической структуры. Клиническая патофизиология. 2018; 24(2): 70–7.

17. Bao Y., Gao Y., Koch E., Pan X., Jin Y., Cui X. Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of Pelargonium sidoides, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. Phytomedicine. 2015. Vol. 22 (4): 504–9. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.03.004.

18. Groneberg D.A., Chung K.F. Models of chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Res. 2004. Vol. 5(1): 18. doi: 10.1186/1465-9921-5-18.

19. Wright J.L., Cosio M., Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008. Vol. 295 (1): L1-L15. DOI: 10.1152/ajplung.90200.2008.

20. Guénet J.-L., Bonhomme F. Origin of the Laboratory Mouse and Related Subspecies A2 – Hedrich, Hans J, in The Laboratory Mouse, G. Bullock, Editor. Academic Press: London. 2004; 3–13 p.

21. Rosenthal N., Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. Nat. Cell Biol. 2007. Vol. 9(9): 993. doi: 10.1038/ncb437.

22. Beck J.A., Lloyd S., Hafezparast M., Lennon-Pierce M., Eppig J.T., Festing M.F., Fisher E.M. Genealogies of mouse inbred strains. Nat. Genet. 2000. 24 (1): 23–5. DOI: 10.1038/71641.

23. Peters L.L., Robledo R.F., Bult C.J., Churchill G.A., Paigen B.J., Svenson K.L. The mouse as a model for human biology: a resource guide for complex trait analysis. Nat. Rev. Genet. 2007. Vol. 8 (1): 58–69. DOI: 10.1038/nrg2025.

24. Yang N. Li C., Tian G., Zhu M., Bu W., Chen J., Feng L. Organic acid component from Taraxacum mongolicum Hand.-Mazz alleviates inflammatory injury in lipopolysaccharide-induced acute tracheobronchitis of ICR mice through TLR4/NF-κB signaling pathway. Int. Immunopharmacol. 2016. Vol. 34: 92–100. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.02.028.

25. Takano H., Inoue K., Yanagisawa R., Sato M., Shimada A., Morita T., Yoshikawa T. Protective role of metallothionein in acute lung injury induced by bacterial endotoxin. Thorax. 2004. Vol. 59(12): 1057–62. DOI:10.1136/thx.2004.024232.

26. von Bismarck P., Winoto-Morbach S., Herzberg M., Uhlig U., Schutze S., Lucius R., Krause M.F. IKK NBD peptide inhibits LPS induced pulmonary inflammation and alters sphingolipid metabolism in a murine model. Pulm. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 25 (3): 228-35. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.03.002.

27. Wan L.M., Tan L., Wang Z.R., Liu S.X., Wang Y.L., Liang S.Y., Lin H.S. Preventive and therapeutic effects of Danhong injection on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. J. Ethnopharmacol. 2013. Vol. 149(1): 352–9. DOI: 10.1016/j.jep.2013.06.048.

28. Chen J., Wang J.B., Yu C.H., Chen L.Q., Xu P., Yu W.Y. Total flavonoids of Mosla scabra leaves attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of inflammatory signaling in mice. J. Ethnopharmacol. 2013. Vol. 148 (3): 835–41. DOI: 10.1016/j.jep.2013.05.020.

29. Yu W.W., Lu Z., Zhang H., Kang Y.H., Mao Y., Wang H.H., Shi L.Y. Anti-inflammatory and protective properties of daphnetin in endotoxin-induced lung injury. J. Agric. Food Chem. 2014. Vol. 62 (51): 12315–25. DOI: 10.1021/jf503667v.

30. Jiang Q., Yi M., Guo Q., Wang C., Wang H., Meng S., Chen T. Protective effects of polydatin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through TLR4-MyD88-NF-ΰB pathway. Int. Immunopharmacol. 2015. Vol. 29 (2): 370–76. DOI:10.1016/j.intimp.2015.10.027.

31. Zhang X., Sun C.Y., Zhang Y.B., Guo H.Z., Feng X.X., Peng S.Z., Huang X.D. Kegan Liyan oral liquid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of TLR4-mediated NF-ΰB

signaling pathway and MMP-9 expression. J. Ethnopharmacol. 2016. Vol. 186: 91–102. DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.057.

32. Yu P.J., Wan L.M., Wan S.H., Chen W.Y., Xie H., Meng D.M., Xiao X.L. Standardized myrtol attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. Pharm. Biol. 2016. Vol. 54 (12): 3211–6. DOI:10.1080/13880209.2016.1216132.

33. Wan L., Meng D., Wang H., Wan S., Jiang S., Huang, S., Yu P. Preventive and therapeutic effects of thymol in a lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice model. Inflammation. 2018. Vol. 41 (1): 183–92. DOI: 10.1007/s10753-017-0676-4.

34. Yang S., Yu Z., Wang L., Yuan T., Wang X., Zhang X., Du G. The natural product bergenin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting NF-kappaB activation. J. Ethnopharmacol. 2017. Vol. 200: 147–55. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.013.

35. Lee J.W., Seo K.H., Ryu H.W., Yuk H.J., Park H.A., Lim Y., Oh S.R. Anti-inflammatory effect of stem bark of Paulownia tomentosa Steud. in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264. 7 macrophages and LPS-induced murine model of acute lung injury. J. Ethnopharmacol. 2018. Vol. 210: 23–30. DOI: 10.1016/j.jep.2017.08.028.

36. Okuro R.T., Machado M.N., Casquilho N.V., Jardim-Neto A., Roncally-Carvalho A., Atella G.C., Zin W.A. The role of sphingolipid metabolism disruption on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. Pulm. Pharmacol.Ther. 2018. Vol. 50: 100–10. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.008.

37. Thatcher T.H., Hsiao H.M., Pinner E., Laudon M., Pollock S.J., Sime P.J., Phipps R.P. Neu-164 and Neu-107, two novel antioxidant and anti-myeloperoxidase compounds, inhibit acute cigarette smoke-induced lung inflammation. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2013. Vol. 305 (2): L165-L174. DOI: 10.1152/ajplung.00036.2013.

38. Hsiao H.M. ,Sapinoro R.E., Thatcher T.H., Croasdell A., Levy E.P., Fulton R.A., Sime P.J. A novel anti-inflammatory and pro-resolving role for resolvin D1 in acute cigarette smoke-induced lung inflammation. PloS one. 2013. Vol. 8 (3): e58258. DOI: 10.1371/journal.pone.0058258.

39. John G., Kohse K., Orasche J., Reda A., Schnelle-Kreis J., Zimmermann R., Yildirim A.ú The composition of cigarette smoke determines inflammatory cell recruitment to the lung in COPD mouse models. Clin. Sci (Lond). 2014. Vol. 126 (3): 207–21. DOI: 10.1042/CS20130117.

40. Awji E.G., Seagrave J.C., Tesfaigzi Y. Correlation of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and Emphysema in C3H and C57Bl/6 mice. Toxicol. Sci. 2015. Vol. 147(1): 75–83. DOI: 10.1093/toxsci/kfv108.

41. Givi M.E. Akbari P., Boon L., Puzovic V.S., Bezemer G.F., Ricciardolo F.L., Mortaz E. Dendritic cells inversely regulate airway inflammation in cigarette smoke-exposed mice. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2015. Vol. 310(1): L95-L102. DOI: 10.1152/ajplung.00251.2014.

42. Ge L.T., Liu Y.N., Lin X.X., Shen H.J., Jia Y.L., Dong X.W., Xie, Q.M. Inhalation of ambroxol inhibits cigarette smoke-induced acute lung injury in a mouse model by inhibiting the Erk pathway. Int. Immunopharmacol. 2016. Vol. 33: 90–8. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.02.004.

43. Jung K.H., Beak H., Park S., Shin D., Jung J., Park S., Bae H. The therapeutic effects of tuberostemonine against cigarette smoke-induced acute lung inflammation in mice. Eur. J. Pharmacol. 2016. Vol. 774: 80–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.006.

44. Jung K.H., Kil Y.S., Jung J., Park S., Shin D., Lee K., Bae H. Tuberostemonine N, an active compound isolated from Stemona tuberosa, suppresses cigarette smoke-induced sub-acute lung inflammation in mice. Phytomedicine. 2016. Vol. 23 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.015.

45. Wigenstam E., Rocksen D., Ekstrand-Hammarstrem B., Bucht A. Treatment with dexamethasone or liposome-encapsuled vitamin E provides beneficial effects after chemical-induced lung injury. Inhal. Toxicol. 2009. Vol. 21 (11): 958–64. DOI: 10.1080/08958370802596298.

46. Ekstrand-Hammarstrom B., Wigenstam E., Bucht A. Inhalation of alkylating mustard causes long-term T cell-dependent inflammation in airways and growth of connective tissue. Toxicol. 2011. Vol. 280 (3): 88–97. DOI: 10.1016/j.tox.2010.11.012.

47. Beigelman A., Mikols C.L., Gunsten S.P., Cannon C.L., Brody S.L., Walter M.J. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. Respir. Res. 2010. Vol. 11 (1): 90. DOI: 10.1186/1465-9921-11-90.

48. Cambau E., Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. Clin. Microbiol. Infect. 2014. Vol. 20(3): 196–201. DOI: 10.1111/1469-0691.12555.

49. Padilla-Carlin D.J., McMurray D.N., Hickey A.J. The guinea pig as a model of infectious diseases. Comp. Med. 2008. Vol. 58 (4): 324–-40.

50. Ordway D.J., Shanley C.A., Caraway M.L., Orme E.A., Bucy D.S., Hascall-Dove L., Kraft S.L. Evaluation of standard chemotherapy in the guinea pig model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2010. Vol. 54 (5): 1820–33. DOI: 10.1128/AAC.01521-09.

51. Kimoto A., Saito M., Hirano Y., Iwai T., Tomioka K., Miyata K., Yamada T. YM-40461, a potent surfactant secretagogue, improves mucociliary clearance in SO2-exposed guinea pigs. Jpn. J. Pharmacol. 2000. Vol. 83 (3): 191–6.

52. Abrams W. R. et al. Acute cigarette smoke exposure in dogs: the inflammatory response // Experimental lung research. – 1988. – T. 14. – №. 4. – 459–75.

53. Hirt R.A., Vondrakova K., de Arespacochaga A.G., Gutl A., van den Hoven R. Effects of cadmium chloride inhalation on airflow limitation to histamine, carbachol and adenosine 5′-monophosphate assessed by barometric whole body plethysmography in healthy dogs. Vet. J. 2007. Vol. 173 (1): 62–72. DOI:10.1016/j.tvjl.2005.09.016

54. Bolognin M., Kirschvink N., Leemans J., De Buscher V., Snaps F., Gustin P., Clercx C. Characterisation of the acute and reversible airway inflammation induced by cadmium chloride inhalation in healthy dogs and evaluation of the effects of salbutamol and prednisolone. Vet. J. 2009. Vol. 179 (3): 443–50. DOI:10.1016/j.tvjl.2007.10.004.

55. Ghorani V., Boskabady M.H., Khazdair M.R., Kianmeher M. Experimental animal model,s for COPD: a methodological review. Tob. Induc. Dis. 2017. Vol. 15 (1): 25. DOI: 10.1186/s12971-017-0130-2.

56. Yahaya B., Understanding Cellular Mechanisms Underlying Airway Epithelial Repair: Selecting the Most Appropriate Animal Models. The Scientific World Journal. 2012. 2012: 961684. DOI: 10.1100/2012/961684.

57. Flint J., Eskin E. Genome-wide association studies in mice. Nat. Rev. Genet. 2012. Vol. 13(11): 807–17. DOI: 10.1038/nrg3335.

58. Chen P., Hou J., Ding D., Hua X., Yang Z., Cui L. Lipopolysaccharide-induced inflammation of bronchi and emphysematous changes of pulmonary parenchyma in miniature pigs (Sus scrofa domestica). Lab. Anim. (NY). 2013. Vol. 42 (3): 86. DOI: 10.1038/laban.160.

59. Chen X., Liu Q., Wang D., Feng S., Zhao Y., Shi Y., Liu Q. Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline on Rats with Smoke Inhalation Injury. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. 2015: 8. DOI: 10.1155/2015/106836.

60. Zielen S., Trischler J., Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. Expert Rev. Clin Immunol. 2015. Vol. 11(3): 409–18. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1012158.

61. Kharitonov S. A., Sjobring U. Lipopolysaccharide challenge of humans as a model for chronic obstructive lung disease exacerbations. Contrib. Microbiol. 2007. Vol. 14: 83–100. DOI: 10.1159/000107056

62. Gupta V. Banyard, A., Mullan, A., Sriskantharajah, S., Southworth, T., & Singh, D. Characterization of the inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. Vol. 79 (5): 767–76. DOI: 10.1111/bcp.12546.

63. Войтковская К.С., Черняев А.Л. Синдром острого повреждения легких: определение, патогенез, экспериментальные модели и роль мезенхимальных стволовых клеток при лечениии животных. Вестник современной клинической медицины. 2012; 5 (2): 60–7.

64. Lee J., Taneja V., Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation cellular and molecular mechanisms. J. Den. Res. 2012. Vol. 91(2): 142–9. DOI: 10.1177/0022034511421200.

65. Manzel L.J., Shi L., O'Shaughnessy P.T., Thorne P.S., Look D.C. Cigarette smoke inhibition of the NF-{kappa}B-dependent response to bacteria in the airway. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011. Vol. 44: 155–65. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0454OC.

66. Eltom S., Stevenson C., Birrell M.A. Cigarette smoke exposure as a model of inflammation associated with COPD. Curr. Protoc. Pharmacol. 2013. Vol. 60 (1): 5–64. DOI: 10.1002/0471141755.ph0564s60.

67. Leberl M., Kratzer A., Taraseviciene-Stewart L. Tobacco smoke induced COPD/emphysema in the animal model—are we all on the same page? FrontPhysiol. 2013. Vol. 4: 91. DOI: 10.3389/fphys.2013.00091.

68. Perez-Rial S., Giren-Martinez O., Peces-Barba G. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Bronconeumol. 2015. Vol. 51(3): 121–7. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.016.

69. Воронин Е.А. Биохимическое воздействие кадмия и свинца в продуктах питания на здоровье человека. Современные инновации. 2017; 6 (20): 36–7.

70. Salnikow K., Li X., Lippmann M. Effect of nickel and iron co-exposure on human lung cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004. Vol. 196 (2): 258–65. DOI: 10.1016/j.taap.2004.01.003.

71. Salnikow K., Kluz T., Costa M., Piquemal D., Demidenko Z.N., Xie K., Blagosklonny M.V., The regulation of hypoxic genes by calcium involves c-Jun/AP-1, which cooperates with hypoxia-inducible factor 1 in response to hypoxia. Mol. Cell. Biol. 2002. Vol. 22 (6): 1734–41.

72. Semenza G., Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 (Review). Biochem. Pharmacol. 2002. Vol. 64 (5–6):993–8.

73. Dunnick J.K., Elwell M.R., Benson J.M., Hobbs C.H., Hahn F.F., Haly P.J., Cheng Y.S., Eidson A.F. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1989. Vol. 12 (3): 584–94.

74. Calvet J., Gascard J., Delamanche S., Brink C. Airway epithelial damage and release of inflammatory mediators in human lung parenchyma after sulfur mustard exposure. Hum. Exp. Toxicol. 1999. Vol. 18 (2): 77–81.

75. Osterlund C., Lilliehok B., Ekstrand-Hammarstrom B., Sandstrem T., Bucht A. The nitrogen mustard melphalan activates mitogen-activated phosphorylated kinases (MAPK), nuclear factor-iB and inflammatory response in lung epithelial cells. J. Appl. Toxicol. 2005. Vol. 25 (4): 328–37. DOI: 10.1002/jat.1070.

76. Knauss H.J., Robinson W.E., Medici T.C., Chodosh S. Cell vs. noncell airway temporal response in rats exposed to sulfur dioxide. Arch. Environ. Health. 1976. Vol. 31 (5): 241–7.

77. Lamb D., Reid L. Mitotic rates, goblet cell increase and histochemical changes in mucus in rat bronchial epithelium during exposure to sulphur dioxide. J. Pathol. Bacteriol. 1968. Vol. 96 (1): 97–111.

78. Long N.C., Abraham J., Kobzik L., Weller E.A., Murthy G.K., Shore S.A. Respiratory tract inflammation during the induction of chronic bronchitis in rats: role of C-fibres. Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14 (1): 46–56.

79. Shore S.A., Kariya S.T., Anderson K., Skornik W., Feldman H.A., Pennington J., Drazen J. M. Sulfur-dioxide-induced bronchitis in dogs: Effects on airway responsiveness to inhaled and intravenously administered methacholine. Am. Rev. Respir. Dis. 1987. Vol. 135 (4): 840–847.

80. Meng Z., Liu Y., Wu D. Effect of sulfur dioxide inhalation on cytokine levels in lungs and serum of mice. Inhal. Toxicol. 2005. Vol. 17(6): 303–7. DOI: 10.1080/08958370590922625.

81. Moran T., Hellstrom R. Bronchiolitis obliterans. An experimental study of the pathogenesis and the use of cortisone in modifi cation of the lesions. Arch. Pathol. 1958. Vol. 66: 691–707.

82. Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Михайлова В.С. Изучение специфической фармакологической активности нового препарата «FN» на экспериментальной модели острого риносинусита у крыс. Профилактич. и клинич. медицина. 2013; 3 (48): 58–64.

83. Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Самусенко И.А., Ширунова М.Г. Экспериментальная модель острого риносинусита у крыс для оценки терапевтической эффективности препаратов. Профилактич. и клинич. медицина. 2013; 1 (46):57–62.

84. Кательникова А.Е., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования лекарственных средств на основе в лечении респираторных вирусных инфекций и их осложнений. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017;15 (1): 3–13.

85. Akira S., Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. Immunol. Lett. 2003. Vol. 85 (2): 85–95