

УДК 616-092

Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии

Пугач В.А.^{1,2}, Чепур С.В.¹, Тюнин М.А.¹, Власов Т.Д.², Степанов А.В.¹, Никишин А.С.¹, Мясников В.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

В литературном обзоре приведены современные представления о патогенезе и подходах к патогенетической терапии острого респираторного дистресс-синдрома. Рассмотрены механизмы активации нейтрофилов в ранние стадии развития этого синдрома и вклад нейтрофильных внеклеточных ловушек в прогрессирование воспалительных процессов. Показана важность дестабилизации межклеточных контактов эндотелия сосудов и альвеолярного эпителия в инициации отёка лёгких, а также роль эпителиальных натриевых каналов и аквапоринов на этапе резорбции альвеолярной жидкости при переходе в пролиферативную стадию синдрома. Отмечен вклад липидных противовоспалительных медиаторов в механизмах разрешения воспаления. Проанализированы результаты опубликованных экспериментальных и клинических исследований, подчеркивающих актуальность поиска новых стратегий фармакологического воздействия на основные звенья патогенеза этого жизнеугрожающего состояния. Описаны современные возможности патогенетической терапии, направленной на снижение нейтрофил-опосредованного повреждения ткани лёгких, уменьшение проницаемости азрогематического барьера, а также восстановление структурной целостности и нормального клеточного состава легочной ткани.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром; патогенез; нейтрофильные внеклеточные ловушки; межклеточные контакты; отёк лёгких; липидные противовоспалительные медиаторы; патогенетическая терапия.

Для цитирования: Пугач В.А., Чепур С.В., Тюнин М.А., Власов Т.Д., Степанов А.В., Никишин А.С., Мясников В.А. Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии. *Патогенез*. 2021; 19(4): 4-14

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14

Для корреспонденции: Пугач Виктория Александровна, e-mail: glandula_pinealis@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.10.2021

Molecular and cellular bases for the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. Current approaches to pathogenetic therapy

Pugach V.A.^{1,2}, Chepur S.V.¹, Tyunin M.A.¹, Vlasov T.D.², Stepanov A.V.¹, Nikishin A.S.¹, Myasnikov V.A.¹

¹ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine,
Lesoparkovaya St. 4, St. Petersburg 195043, Russian Federation

² I.P. Pavlov St. Petersburg First State Medical University,
L'va Tolstogo St. 6-8, St. Petersburg 197022, Russian Federation

This review presents current concepts on the pathogenesis and approaches to pathogenetic therapy of acute respiratory distress syndrome. The authors addressed mechanisms of early neutrophil activation and the contribution of neutrophil extracellular traps to the progression of inflammatory processes. The review focused on the importance of destabilizing endothelial and alveolar epithelial intercellular junctions for initiation of pulmonary edema, as well as on the role of epithelial sodium channels and aquaporins at the stage of alveolar fluid resorption during the proliferative stage of the syndrome. The contribution of lipid anti-inflammatory mediators to the mechanisms of inflammation resolution was emphasized. The article analyzed results of published experimental and clinical studies that stressed the relevance of searching for new strategies of pharmacological interference with major steps in the pathogenesis of this life-threatening condition. The current capabilities of pathogenetic therapy were described that are aimed at reducing the neutrophil-mediated damage of lung tissue, at decreasing the permeability of the air-blood barrier, and at restoring the structural integrity and normal cellular composition of the lung tissue.

Key words: acute respiratory distress syndrome; pathogenesis; neutrophil extracellular traps; intercellular junctions; pulmonary edema; lipid anti-inflammatory mediators; pathogenetic therapy.

For citation: Pugach V.A., Chepur S.V., Tyunin M.A., Vlasov T.D., Stepanov A.V., Nikishin A.S., Myasnikov V.A. [Molecular and cellular bases for the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. Current approaches to pathogenetic therapy]. *Pathogenesis* [Pathogenesis]. 2021; 19(4): 4-14 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14

For correspondence: Pugach Victoria Alexandrovna, e-mail: glandula_pinealis@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 13.10.2021

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – критическое состояние, характеризующиеся диффузным воспалительным поражением паренхимы лёгких, которое проявляется развитием острой дыхательной недостаточности вследствие нарушения структуры и уменьшения массы аэрированной лёгочной ткани. Основные причины ОРДС делятся на пульмональные (при прямом повреждении лёгких) и экстрапульмональные (при опосредованном повреждении лёгких). Прямое повреждение лёгких возникает вследствие пневмонии, аспирационного синдрома, вдыхания токсических веществ, травмы грудной клетки. Непрямое повреждение лёгких развивается как компонент синдрома полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, политравмы, обширных ожогов, кровопотери и т.д. [1].

Основным направлением терапии ОРДС является обеспечение адекватного газообмена посредством подбора режима и параметров респираторной поддержки [1, 2]. Одновременно с этим, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) само по себе несет повреждающее воздействие, вызывая волюмо- и баротравму, приводя к развитию вентилятор-индуцированного повреждения лёгких (ВИПЛ). К нереспираторным методам терапии могут быть отнесены: экстракорпоральная мембранная оксигенация, применение экзогенного сурфактанта, назначение антиоксидантных, противотромботических, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов и др. [1, 3]. Особый интерес в последнее время уделяют ингаляционной терапии с применением оксида азота, глюкокортикоидов и антикоагулянтов [4].

Несмотря на стремительное развитие медицинских технологий и внедрение в клиническую практику новых терапевтических стратегий, распространенность ОРДС составляет порядка 40 случаев на 100 тыс. населения в год. Данная цифра выглядит более драматичной в совокупности с летальностью, которая колеблется в довольно широких пределах и составляет в среднем 25–40 % [5].

Поздняя диагностика, недостаточная эффективность современных способов и средств терапии, а также высокая смертность при ОРДС определяют насущную необходимость поиска новых стратегий фармакологического воздействия на ключевые звенья патогенеза ОРДС. Данные последних экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что детальное изучение молекулярных механизмов инициации и разрешения воспаления определяет прогресс в разработке современных терапевтических подходов при ОРДС [3, 5, 6].

Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы, в настоящем обзоре проведен анализ литературных данных о последних достижениях в изучении молекулярных и клеточных механизмов воспаления, направленное фармакологическое воздействие на которые может стать основой для создания новых средств патогенетической терапии ОРДС.

Нейтрофильные гранулоциты и их роль в инициальные стадии ОРДС

Механизмы активации нейтрофильных гранулоцитов.

Прямое и не прямое повреждение легких при ОРДС сопровождается продукцией резидентными альвеолярными макрофагами, эндотелиоцитами и эпителиоцитами широкого спектра провоспалительных цитокинов, стимулирующих трансэндотелиальную миграцию активированных нейтрофилов парацеллюлярным (90 %) и трансцеллюлярным путем (10 %) [7].

Самыми первыми в очаг воспаления лёгочной ткани мигрируют зрелые нейтрофилы маргинального пула микрососудов лёгких, затем появляются вновь образованные клетки из красного костного мозга. Нейтрофилы маргинального пула обладают большим «провоспалительным потенциалом», который проявляется в широком арсенале экспрессируемых на их поверхности рецепторов адгезии и рецепторов к различным хемоаттрактантам [7]. В целом регуляция функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов реализуется через следующие типы рецепторов [8, 9]:

1) G-белок-сопряженные рецепторы для отдельных хемокинов (CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR2) и других хемоаттрактантов (BLT1, BLT2, PAFR, C5aR); рецепторы для формил-пептидов (FPR1, FPR2, FPR3); рецепторы, активируемые протеазами (PARs);

2) различные варианты Fc-рецепторов;

3) рецепторы адгезии: селектины и их лиганды (L-селектин, PSGL-1), интегрины (LFA-1; Mac-1; VLA-4);

4) рецепторы к различным про-и противовоспалительным цитокинам;

5) рецепторы врожденного иммунитета – паттерн-распознающие рецепторы (ППР): Toll-подобные рецепторы (TLRs: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 (мышь), TLR8, TLR9); лектиновые рецепторы С-типа (Dectin-1, Mincle, MDL-1, Mcl, CLEC-2); NOD-подобные рецепторы (NLRs: NOD1, NOD2, NLRP3); RIG-подобные рецепторы (RLRs: RIG-I, MDA5); TREM1.

Активация и персистенция нейтрофилов в очаге воспаления во многом зависит от стимуляции их ППП различными молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами и повреждением. В патогене-

зе ОРДС хорошо доказанным механизмом реализации нейтрофилами кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов фагоцитоза, синтеза и высвобождения провоспалительных медиаторов является вклад TLRs и NLRs, в то время как роль сигнальных путей, опосредованных RLRs, до конца не определена [10]. Основным результатом стимуляции TLRs и NLRs (NOD1 и NOD2) – индукция сигнальных путей транскрипционного фактора NF-kb и митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) [9].

В последнее десятилетие исследователи разрабатывают терапевтические подходы, направленные на блокирование рецепторов нейтрофилов или их лигандов с целью супрессии прогрессивно нарастающей активации этих гранулоцитов, а также ингибирования их рекрутинга в ткань легких при ОРДС. Некоторые авторы предполагают, что таким терапевтическим потенциалом могут обладать антагонисты следующих рецепторов: TLRs (TLR1, TLR4, TLR5), TREM1, FPR1, BLT2, CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR2. Кроме этого, исследуется возможность использования моноклональных антител к хемоаттрактантам: CXCL5, CXCL8, CCL7, лейкотриену B₄; провоспалительным цитокинам и их рецепторам: фактору некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкину (ИЛ) -1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8; молекулам клеточной адгезии: L-, P-, E-селектинам [11, 12].

Инфильтрация нейтрофилами ткани лёгких сопровождается реализацией двух основных «защитных стратегий»: фагоцитоза и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, NET) в результате так называемого нетоза (NETosis) [13]. Ряд исследователей считает, что НВЛ-индуцированное повреждение структур аэрогематического барьера может иметь ведущее патогенетическое значение для развития ОРДС [14].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки в механизмах прогрессирования воспалительных процессов при ОРДС. НВЛ представляют собой сетеподобные структуры, основными компонентами которых являются ДНК, специфически модифицированные гистоны, активные формы кислорода, содержимое гранул нейтрофилов: миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, гепараназа, катепсин G и др. [14].

Сигналы для запуска нетоза поступают от различных рецепторов нейтрофилов, в их числе TLR, Fc-рецепторы, рецепторы к компонентам системы комплемента [9, 11]. Высвобождение содержимого НВЛ уже на самых ранних этапах эмиграции нейтрофилов в очаг воспаления приводит к шеддингу компонентов эндотелиального гликокаликса, деструкции базальной мембраны и межклеточных контактов эндотелиоцитов [13]. Главная составляющая НВЛ нейтрофильная эластаза участвует в протеолитическом расщеплении естественных антикоагулянтов антитромбина III и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [15]. Существует мнение, что НВЛ являются связующим звеном между процессами воспаления и активацией свертывающей системы, в частности при ОРДС [16].

Компоненты НВЛ, выявленные в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), являются своеобразными предикторами развития ОРДС и показателями степени его тяжести. В частности, при ОРДС, вызванным новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), показана высокая диагностическая значимость комплекса маркеров нетоза: внеклеточной ДНК, цитруллинированного гистона H3, а также миелопероксидазы, связанной с ДНК [17].

Цитотоксическое действие НВЛ в отношении структур аэрогематического барьера при ОРДС проявляется также в их нарушенном клиренсе. Основа этого процесса – дефектность процессов эффероцитоза резидентными макрофагами лёгких, что, в определенной степени, связано с ингибированием активности в них АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) на фоне действия различных медиаторов воспаления [18, 19].

Ряд клинических и экспериментальных работ, в которых показан положительный эффект применения ингибиторов нейтрофильной эластазы, а также некоторых нуклеаз, свидетельствует о том, что НВЛ могут выступать в роли мишеней для патогенетической терапии ОРДС. Применение ингибитора нейтрофильной эластазы сивелестата в экспериментальных исследованиях по моделированию ОРДС способствовало увеличению выживаемости животных и снижению выраженности отёка лёгких [20]. Положительный эффект был достигнут и в клинических исследованиях. Ряд авторов полагает, что большим терапевтическим потенциалом будет обладать новое поколение ингибиторов нейтрофильной эластазы, в их числе такие препараты как лоноделестат (POL6014), альвелестат, СНF6333 и элафин. Использование ДНКаз (дорназа альфа, алидорназа альфа и др.) также может быть эффективным для подавления деструктивного действия компонентов НВЛ [12, 16].

Возможные пути патогенетической терапии, направленные против нейтрофил-зависимых механизмов повреждения при ОРДС, отражены на **рис. 1**.

НВЛ-опосредованные механизмы повреждения приводят к снижению барьерной функции эндотелия, что проявляется в деструкции эндотелиального гликокаликса, дестабилизации межклеточных контактов и повышении сократительных свойств эндотелиоцитов [13]. Доказано, что ультраструктурные изменения межклеточных контактов эндотелия сосудов и альвеолярного эпителия сопровождаются самыми ранними стадиями развития ОРДС [5, 21].

Повышение проницаемости аэрогематического барьера, формирование отёка лёгких и нарушение клиренса альвеолярной жидкости

Дестабилизация эндотелиальных межклеточных контактов как ключевой фактор снижения барьерной функции эндотелия при ОРДС. Ряд авторов полагает, что ключевую роль в увеличении проницаемости сосудов легких при ОРДС играет дестабилизация адгезивных межэндотелиальных контактов, основным структурным элементом которых является белок VE-кадгерин [5]. В нару-

шении целостности этих соединений следует выделить несколько механизмов. Во-первых, прочная адгезия нейтрофилов к эндотелию реализуется посредством связывания их интегринов с молекулами клеточной адгезии ICAM-1, уровень экспрессии которых значительно возрастает на поверхности эндотелиоцитов при воспалении. Избыточная стимуляция ICAM-1 активирует киназы семейства Src и Fyn, приводя к фосфорилированию VE-кадгерина по тирозиновым остаткам, дестабилизации комплекса VE-кадгерина и катенинов, а также интернализации VE-кадгерина с поверхности эндотелиоцитов [22]. Во-вторых, в процессе трансэндотелиальной миграции нейтрофилов их мембраносвязанные ферменты (эластаза, катепсин G) могут вызывать прямое протеолитическое расщепление VE-кадгерина [23]. В-третьих, важнейшим механизмом в развитии эндотелиальной гиперпроницаемости является зависимое от различных биологически активных веществ, обладающих провоспалительными свойствами, фосфорилирование VE-кадгерина с последующей разборкой межклеточного контакта. В роли таких триггеров выступают: ФНО- α , фактор активации тромбоцитов (PAF), ангиопэтин-2 (Ang-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. Дестабилизация адгезивных контактов эндотелия реализуется также через взаимодействие тромбина с эндотелиальным PAR1 рецептором, сопро-

вождаясь активацией сократительного аппарата эндотелиоцитов и последующим увеличением межэндотелиальных промежутков [24].

Нарушение структуры плотных межэндотелиальных контактов подтверждено снижением экспрессии окклюдина, клаудина-5 и ZO-1 в ранние сроки сепсис-индуцированного ОРДС. В данном исследовании авторы показали, что применение нефракционированного гепарина стабилизирует плотные контакты посредством ингибирования ERK1/2-пути, снижая выраженность отека легких [25].

Роль коннексинов, как компонентов щелевых межэндотелиальных контактов, малоизучена в патогенезе ОРДС. В исследованиях *in vitro* показано, что различные провоспалительные стимулы способствуют увеличению экспрессии коннексина 43 и, как следствие, повышению проницаемости сосудов [26]. На культуре эндотелиоцитов микрососудов легких человека было показано, что высокие дозы липополисахарида (ЛПС), активируют сигнальный путь PI3K/Akt и снижают экспрессию VE-кадгерина и клаудина-5, одновременно повышая экспрессию коннексина 43 [27].

Модуляция экспрессии белков межэндотелиальных контактов рассматривается как один из возможных терапевтических подходов при ОРДС. Целевое воздействие на сигнальные пути PI3K/Akt, а также



Рис. 1. Возможные пути патогенетической терапии, направленные против нейтрофил-зависимых механизмов повреждения, при ОРДС (из [11, 12, 16] с изменениями). Обозначения: ИЛ – интерлейкин; PPP – паттерн-распознающие рецепторы; НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки; НЭ – нейтрофильная эластаза.

ERK1/2 и p38 МАПК оказывает эндотелиопротективное действие, которое, в частности, проявляется в стабилизации структуры межэндотелиальных контактов [21, 27]. Сходным эффектом обладают агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 (S1PR1), применение которых значительно снижает проницаемость эндотелиального барьера [6]. Сохранению структуры адгезивных контактов эндотелиоцитов, а также подавлению процессов трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, способствуют прямые ингибиторы фосфорилирования VE-кадгерина (например, АКВ-9778 или разупротафиб) [28].

При острых воспалительных процессах повышение проницаемости эндотелия сосудов происходит уже через несколько секунд после начала действия медиаторов воспаления, способствуя выходу воды, белков, электролитов, различных низкомолекулярных веществ в интерстициальное пространство (интерстициальный отёк). Дальнейшее увеличение проницаемости аэрогематического барьера, возникающее вследствие дестабилизации межклеточных контактов эпителия альвеол, приводит к развитию альвеолярного отёка, представляющего центральное звено патогенеза ОРДС [21, 29].

Механизмы нарушения структуры межклеточных контактов альвеолярного эпителия при ОРДС. Увеличение проницаемости альвеолярного эпителия при ОРДС связано в основном с нарушением структуры плотных межклеточных контактов, что проявляется в изменении экспрессии окклюдина, ZO-1, а также клаудинов-3, -4 и -18 (изоформа 1 – 18.1) [21, 30]. Наиболее специфичным белком плотных эпителиальных контактов для ткани легких является клаудин-18.1, уровень экспрессии которого доминирует в альвеолоцитах 1 типа, тогда как в альвеолоцитах 2 типа представлен преимущественно клаудин-3. Клаудин-4 в равной степени экспрессирован на альвеолоцитах как 1, так и 2 типа [30]. При ОРДС уровень синтеза клаудина-4 увеличивается, а уровень клаудина-18.1, наоборот, снижается. Доказано, что повышение образования клаудина-4 вызвано активацией JNK МАПК, (но не ERK1/2 и p38 МАПК) и связано с развитием компенсаторных реакций, направленных на формирование новых плотных контактов, восстановление целостности альвеолярного эпителия и усиление резорбции отёчной жидкости [31]. Феномен снижения уровня клаудина-18.1 на фоне ОРДС в настоящее время до конца не выяснен. Существует мнение, что ведущим механизмом нарушения экспрессии и сборки клаудина-18.1 при ОРДС является запуск ИЛ-1 β -зависимого сигнального пути, способствующего активации рецепторов эпидермального фактора роста типа 2 и 3 (HER2 и HER3) [32].

В целом нарушение плотных соединений при ОРДС может быть вызвано двумя путями: прямым и косвенным. Прямой путь связан с непосредственным влиянием этиологического фактора на синтез белков плотных контактов или изменением их структурной организации в ответ. Такое воздействие оказывают поступающие ин-

галяционными путём инфекционные агенты (как вирусы, так и бактерии), а также механическое растяжение при проведении ИВЛ [30, 33]. Непрямое повреждение возникает на фоне синтеза различных медиаторов воспаления, в эффектах которых можно выделить несколько механизмов изменения проницаемости плотных соединений эпителия. Первый механизм связан с *быстрым открытием плотных контактов* вследствие активации внутриклеточных киназ и сокращения актиново-миозиновых структур. Такой эффект достигается посредством индукции сигнального пути транскрипционного фактора NF- κ B и последующего синтеза основных провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β и ФНО α . Вторым механизмом реализуется через *дезинтеграцию плотных контактов*, возникающую на фоне свободнорадикальных процессов, а также вследствие прямого протеолитического действия матриксных металлопротеиназ. Третий механизм (более поздний) характеризуется *перестройкой плотных контактов* при действии цитокинов Т-лимфоцитарного происхождения, в особенности интерлейкина-4 и интерлейкина-22 [29, 30, 33].

Методы, направленные на модуляцию экспрессии белков межклеточных контактов альвеолярного эпителия при ОРДС, малоизучены и недостаточно представлены в современной литературе. В качестве возможных противовоспалительных препаратов, способствующих сохранению целостности эпителия альвеол и формированию новых плотных контактов рассматриваются: ингибиторы ММП, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы активации транскрипционного фактора NF κ B и некоторые другие [30, 31].

Эпителиальные натриевые каналы и аквапорины в механизмах резорбции альвеолярной жидкости при ОРДС. На этапе разрешения отёка лёгких в пролиферативную стадию ОРДС резорбция жидкости из альвеол имеет определяющее значение. В реализации клиренса альвеолярной жидкости при ОРДС важным представляется функциональная активность эпителиальных натриевых каналов (ENaCs) и белков семейства аквапоринов (AQ) [21, 34].

ENaCs локализованы на апикальной поверхности альвеолоцитов 1 и 2 типа. Функционирование этих каналов зависит от градиента Na⁺, формирующегося под действием Na⁺/K⁺-АТФазы. На базолатеральной поверхности альвеолоцитов Na⁺/K⁺-АТФаза участвует в переносе ионов Na⁺ в подлежащее интерстициальное пространство, где они и создают осмотический градиент [5].

Аквапорины (AQ), или мембранные водные каналы, обеспечивают разнонаправленный транспорт воды, как внутри клетки, так из нее. В лёгких наиболее представлены AQ 1, 3, 4, 5 и 9. AQ1 локализован преимущественно в эндотелии микрососудов лёгких, AQ4 – на базолатеральной поверхности всего респираторного эпителия, AQ5 и AQ3 – преимущественно на апикальной поверхности альвеолоцитов 1 и на базолатеральной поверхности альвеолоцитов 2 типа, соответственно. AQ9

(акваглицеропорин) был идентифицирован в лёгких, но изучен незначительно. Полагают, что он принимает участие в обеспечении механизмов эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления [34, 35].

В экспериментальных моделях показано, что мыши, нокаутные по альфа-субъединице ENaCs, погибают в течение менее чем 2 суток после рождения из-за нарушенного лёгочного клиренса. Мыши, нокаутные по нескольким генам аквапоринов, являются жизнеспособными, однако активность клиренса альвеолярной жидкости у них снижается [5]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в случае ОРДС интенсивность экспрессии некоторых аквапоринов значительно меняется, коррелируя со степенью выраженности патоморфологических изменений и отёка лёгких.

Иммуногистохимическими методами на посмертном материале показано, что у пациентов с ОРДС, вызванным различными непрямыми повреждающими факторами инфекционной природы, в ткани лёгкого повышается иммунореактивность AQ3 и AQ5 при одновременном снижении этого показателя для AQ1 и ENaCs [34, 35]. Pires-Neto с соавторами предположили, что описанная реакция со стороны AQ3 и AQ5 связана с развитием механизмов компенсации (в частности, с пролиферацией альвеолоцитов 2 типа) в ответ на воздействие повреждающих факторов. Авторы также сделали вывод, что эти изменения являются стереотипными и не зависят от этиологии ОРДС [35].

В то же время, интересными представляются данные экспериментального исследования, в котором на трех моделях ОРДС, вызванного прямыми повреждающими факторами, был изучен характер экспрессии различных аквапоринов. Показано, что в моделях с интратрахеальным введением соляной кислоты и при ВИПЛ значительно снижался уровень экспрессии гена AQ4, а в модели с интратрахеальным введением ЛПС – AQ5. Интенсивность экспрессии гена AQ1 не менялась во всех моделях, в то время как в отношении AQ9 этот показатель увеличивался в моделях с использованием ЛПС и при ВИПЛ. Авторы предположили, что степень участия аквапоринов в механизмах развития ОРДС зависит от этиологического фактора, несмотря на то что все модели были индуцированы прямыми повреждающими воздействиями [36].

Ряд авторов полагает, что модуляторы активности ENaCs и аквапоринов могут найти широкое применение в лечении и профилактике отёка лёгких при ОРДС. Так, например, у пациентов с ИВЛ-индуцированным ОРДС ингаляционное применение специфического активатора ENaCs (AP301 или солнатид) способствовало снижению индекса внесосудистой воды лёгких [37]. Использование селективного агониста ядерных рецепторов PPAR γ росиглитазона в модели ЛПС-индуцированного ОРДС на мышцах приводило к увеличению экспрессии альфа-субъединицы ENaC, что проявлялось снижением выраженности альвеолярного отёка лёгких [38]. Ин-

гибирование провоспалительного каскада, опосредуемого активацией рецептора RAGE, способствовало интенсификации альвеолярного клиренса посредством увеличения экспрессии AQ5 [39]. В экспериментальных моделях ОРДС некоторые ингибиторы Rho-киназы (фасудил) также восстанавливали экспрессию AQ5 и окклюдина, способствуя снижению степени повреждения лёгких [40].

Механизмы разрешения воспаления при ОРДС

Стадия разрешения воспалительного процесса является критически важной для выздоровления при ОРДС. В этот период снижается эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления и уменьшается продукция аутоагрессивных факторов. Альвеолоциты II типа пролиферируют, дифференцируются в альвеолоциты I типа, способствуя восстановлению целостности аэрогематического барьера и резорбции отёчной жидкости. В реализацию перечисленных выше процессов вовлекаются различные биологически активные вещества, обладающие противовоспалительными свойствами.

Вклад липидных противовоспалительных медиаторов. В последних исследованиях определенное значение в активации противовоспалительных механизмов при ОРДС уделяется так называемым специализированным липидным медиаторам (СЛМ): липоксинам, резольвинам, протектинам и марезинам [41].

Липоксины A4 и B4 являются производными арахидоновой кислоты, которые образуются по липооксигеназному пути. Биологические эффекты липоксинов реализуются через специальный рецептор ALX/FPR2. Резольвины E-серии образуются из эйкозапентаеновой кислоты, в то время как резольвины D-серии, а также протектины и марезины – из докозагексаеновой кислоты. Биологическое действие резольвинов E-серии опосредуется через 2 типа рецепторов: ChemR23 и BLT1 (рецептор для лейкотриена B4). Резольвины D-серии взаимодействуют с рецептором ALX для липоксинов и рецепторами GPR18 и GPR32. Рецепторы для протектинов и марезинов в настоящее время не до конца изучены [41-43].

Ряд авторов предполагает наличие стадийности образования СЛМ при ОРДС. Первыми синтезируются марезины, затем образуются резольвины D1, D3 и липоксин A4 [42]. В исследованиях *in vitro* показано, что липоксины и резольвины стабилизируют структуру плотных и адгезивных межклеточных контактов. Липоксин A4 повышает экспрессию ZO-1 и окклюдина-1 [44], а резольвин D1 ингибирует, вызванное ЛПС, фосфорилирование VE-кадгерина [45]. СЛМ угнетают опосредованный ИЛ-8 хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, а также снижают уровень экспрессии лейкоцитарных адгезионных рецепторов CD11b/CD18 [46]. Также известно, что СЛМ стимулируют процессы эффероцитоза компонентов НВЛ макрофагами, и наоборот, сам эффероцитоз способствует образованию СЛМ [47].

СЛМ способны активировать процесс лёгочного клиренса, ускоряя резорбцию отечной жидкости

из альвеол. В экспериментальных моделях ОРДС показано, что введение липоксина А4, резольвина D1 и марезина 1 увеличивало экспрессию различных субъединиц ENaCs и Na⁺/K⁺-АТФазы. Было выявлено, что в реализацию указанных эффектов вовлекается рецептор ALX, поскольку использование его специфического синтетического агониста BML-111 оказывало схожий положительный эффект [41].

Следует отметить, что СЛМ обладают выраженным противодифибротическим действием. Этот эффект СЛМ может открыть широкие перспективы для купирования процессов лёгочного фиброза, которыми достаточно часто осложняются некоторые формы ОРДС. Так, например, в модели ВИПЛ-индуцированного ОРДС и в исследованиях *in vitro* доказано, что резольвин D1 угнетает TGFβ1-зависимые процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации и выраженность пневмофибротических изменений в лёгких у мышей [48]. В модели блеомицин-индуцированного повреждения лёгких аналогичные эффекты были выявлены у марезина 1 [49].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что СЛМ и их синтетические аналоги могут быть использованы в качестве средств вспомогательной терапии ОРДС, о чем свидетельствует их противовоспалительный, противоотечный и противодифибротический потенциал.

Резюмируя анализ литературы, можно обозначить возможные пути патогенетической терапии, направленные

на разрешение процессов воспаления при ОРДС, которые представлены на рис. 2.

Заключение

Несмотря на стремительный прогресс, достигнутый в разработке средств и способов терапии ОРДС, в настоящее время по-прежнему сохраняется высокий уровень летальности среди пострадавших по причине развития этого синдрома. Указанный факт свидетельствует о недостаточной эффективности современных средств медицинской помощи, что определяет необходимость поиска новых мишеней для фармакологического воздействия на основные звенья патогенеза ОРДС.

Анализ литературных источников показал, что бурно протекающие воспалительные процессы при ОРДС уже на начальных этапах альтерации могут быть купированы блокаторами паттерн-распознающих рецепторов нейтрофилов, антагонистами некоторых цитокинов и их рецепторов, а также ингибиторами высвобождения компонентов НВЛ. С целью ограничения процессов экссудации и поддержания целостности аэрогематического барьера применяются подходы, направленные на восстановление структуры межклеточных контактов эндотелия сосудов и альвеолярного эпителия. Для реализации пролиферативной стадии ОРДС определяющее значение имеет активация процессов клиренса альвеолярной жидкости. На этапе разрешения отёка лёгких широкие перспективы раскры-



Рис. 2. Возможные пути патогенетической терапии, направленные на разрешение процессов воспаления при ОРДС.

вают препараты, способствующие повышению функциональной активности ENaCs и аквапоринов. Ещё одним условием разрешения воспаления в пролиферативную стадию ОРДС является активация механизмов, направленных на восстановление структурной целостности и нормального клеточного состава легочной ткани. Благодаря плеiotропному противовоспалительному эффекту СЛМ и их синтетические аналоги могут быть использованы для интенсификации процессов разрешения воспаления при ОРДС.

Таким образом, разработка стратегий фармакологического воздействия на ключевые звенья патогенеза ОРДС с учетом современных знаний о молекулярно-клеточных механизмах воспаления позволит сделать новый шаг в патогенетической терапии этого синдрома.

Список литературы

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2020; 2: 5-39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
2. Башарин В.А., Чепур С.В., Щеголев А.В., Харитонов М.А., Толкач П.Г., Юдин М.А., Тюнин М.А., Арсентьев Л.В. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека, вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ. *Военно-медицинский журнал*. 2019; 340(11): 26-32.
3. Horie S., McNicholas B., Rezoagli E., Pham T., Curley G., McAuley D., O'Kane C., Nichol A., Dos Santos C., Rocco P., Bellani G., Laffey J.G. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. *Intensive Care Med*. 2020; 46(12): 2265-2283. DOI:10.1007/s00134-020-06141-z
4. Artigas A., Camprubí-Rimblas M., Tantinà N., Bringué J., Guillaumat-Prats R., Matthay M.A. Inhalation therapies in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(14): 293. DOI:10.21037/atm.2017.07.21
5. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31-39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
6. Millar F.R., Summers C., Griffiths M.J., Toshner M.R., Proudfoot A.G. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*. 2016; 71(5): 462-473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207461
7. Maas S.L., Soehnlein O., Viola J.R. Organ-Specific Mechanisms of Transendothelial neutrophil migration in the lung, liver, kidney and aorta. *Front. Immunol.* 2018; 27(9): 2739. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02739
8. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17(3): 638-650. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.06.034
9. Thomas C.J., Schroder K. Pattern recognition receptor function in neutrophils. *Trends Immunol.* 2013; 34(7): 317-328. DOI: 10.1016/j.it.2013.02.008
10. Xiang M., Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury. *Mol. Med.* 2010; 16(1-2): 69-82. DOI: 10.2119/molmed.2009.00097
11. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.* 2019; 247(5): 672-685. DOI: 10.1002/path.5221
12. Chiang C.C., Korinek M., Cheng W.J., Hwang T.L. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Coronavirus disease. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 572009. DOI:10.3389/fphar.2020.572009
13. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S., Yuan S.Y. Role of Neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1037. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01037
14. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019; 156(4): 774-782. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.012
15. Massberg S., Grahl L., von Bruhl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khandagale A.B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.* 2010; 16: 887-896. DOI:10.1038/nm.2184
16. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daßler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217(6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
17. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
18. Mahida R., Thickett D. Impaired alveolar macrophage efferocytosis in ARDS causes accumulation of apoptotic neutrophils and prolonged inflammation. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (62): PA4283. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4283
19. Grégoire M., Uhel F., Lesouhaitier M., Gacouin A., Guirricc M., Mourcin F., Dumontet E., Chalin A., Samson M., Berthelot L.L., Tissot A., Kerjovan M., Jouneau S., Le Tulzo Y., Tarte K., Zmijewski J.W., Tadié J.M. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(2): 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017
20. Suzuki K., Okada H., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., Matsuo S., Uchida A., Fukuta T., Sampei S., Miyazaki N., Kawaguchi T., Watanabe T., Yoshida T., Ushikoshi H., Yoshida S., Maekawa Y., Ogura S. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. *Am. J. Pathol.* 2019; 189(8): 1526-1535. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002
21. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(2): 32. DOI: 10.21037/atm.2017.12.18
22. Allingham M.J., van Buul J.D., Burrige K. ICAM-1-mediated, Src- and Pyk2-dependent endothelial cadherin tyrosine phosphorylation is required for leukocyte transendothelial migration. *J. Immunol.* 2007; 179(6): 4053-4064. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.4053
23. Hermant B., Bibert S., Concord E., Dublet B., Weidenhaupt M., Vernet T., Gulino-Debrac D. Identification of proteases involved in the proteolysis of vascular endothelium cadherin during neutrophil transmigration. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(16): 14002-14012. DOI: 10.1074/jbc.M300351200
24. Grimsey N.J., Trejo J. Integration of endothelial protease-activated receptor-1 inflammatory signaling by ubiquitin. *Curr. Opin. Hematol.* 2016; 23(3): 274-279. DOI: 10.1097/МОH.0000000000000232
25. Liu Y., Mu S., Li X., Liang Y., Wang L., Ma X. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J. Surg. Res.* 2019; 238: 175-185. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.020
26. O'Donnell J.J., Birukova A.A., Beyer E.C., Birukov K.G. Gap junction protein connexin43 exacerbates lung vascular permeability. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100931. DOI: 10.1371/journal.pone.0100931
27. Zheng X., Zhang W., Hu X. Different concentrations of lipopolysaccharide regulate barrier function through the PI3K/Akt signalling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 9963. DOI: 10.1038/s41598-018-28089-3
28. Frye M., Dierkes M., Küppers V., Vockel M., Tomm J., Zeuschner D., Rossaint J., Zarbock A., Koh G.Y., Peters K., Nottebaum A.F., Vestweber D. Interfering with VE-PTP stabilizes endothelial junctions in vivo via Tie-2 in the absence of VE-cadherin. *J. Exp. Med.* 2015; 212(13): 2267-2287. DOI: 10.1084/jem.20150718
29. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лиля А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус.

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(1): 121-278. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
30. Wittekindt O.H. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflugers Arch.* 2017; 469(1): 135-147. DOI: 10.1007/s00424-016-1917-3
 31. Frank J.A. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1257: 175-183. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06533.x
 32. Ma X., Yu X., Zhou Q. The IL1 β -HER2-CLDN18/CLDN4 axis mediates lung barrier damage in ARDS. *Aging.* 2020; 12(4): 3249-3265. DOI: 10.18632/aging.102804
 33. Schlingmann B., Molina S.A., Koval M. Claudins: Gatekeepers of lung epithelial function. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015; 42: 47-57. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.04.009
 34. Pires-Neto R.C., Del Carlo Bernardi F., Alves de Araujo P., Mauad T., Dolhnikoff M. The expression of water and ion channels in diffuse alveolar damage is not dependent on DAD etiology. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0166184. DOI: 10.1371/journal.pone.0166184
 35. Pires-Neto R.C., Nascimento E., Souza J., Rodrigues A., Bernardi F., Mauad T., Silva L., Dolhnikoff M. Expression of water and ion channels proteins in acute respiratory distress syndrome from different etiologies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: P3936
 36. Vassiliou A.G., Manitsopoulos N., Kardara M., Maniatis N.A., Orfanos S.E., Kotanidou A. Differential expression of aquaporins in experimental models of acute lung injury. *In Vivo.* 2017; 31(5): 885-894. DOI: 10.21873/invivo.11143
 37. Krenn K., Lucas R., Croizé A., Boehme S., Klein K.U., Hermann R., Markstaller K., Ullrich R. Inhaled AP301 for treatment of pulmonary edema in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Crit. Care.* 2017; 21(1): 194. DOI: 10.1186/s13054-017-1795-x
 38. He J., Qi D., Tang X.M., Deng W., Deng X.Y., Zhao Y., Wang D.X. Rosiglitazone promotes ENaC-mediated alveolar fluid clearance in acute lung injury through the PPAR γ /SGK1 signaling pathway. *Cell. Mol. Bio. Lett.* 2019; 24: 35. DOI: 10.1186/s11658-019-0154-0
 39. Blondonnet R., Audard J., Belleville C., Clairefond G., Lutz J., Bouvier D., Roszyk L., Gross C., Lavergne M., Fournet M., Blanchon L., Vachias C., Damon-Soubeyrand C., Sapin V., Constantin J.M., Jabaudon M. RAGE inhibition reduces acute lung injury in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 7208. DOI: 10.1038/s41598-017-07638-2
 40. Wang J.J., Kong H., Xu J., Wang Y.L., Wang H., Xie W.P. Fasudil alleviates LPS-induced lung injury by restoring aquaporin 5 expression and inhibiting inflammation in lungs. *J. Biomed. Res.* 2019; 33(3): 156-163. DOI: 10.7555/JBR.31.20170024
 41. Wang Q., Yan S.F., Hao Y., Jin S.W. Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. *Chin. Med. J. (Engl).* 2018; 131(8): 982-989. DOI: 10.4103/0366-6999.229890
 42. Krishnamoorthy N., Abdounour R.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in airway diseases. *Physiol. Rev.* 2018; 98(3): 1335-1370. DOI: 10.1152/physrev.00026.2017
 43. Hamilton B., Ware L.B., Matthay M.A. *Lipid mediators in the pathogenesis and resolution of sepsis and ARDS.* In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Ed.: Vincent J.L. Springer, 2018. 3-11. DOI: 10.1007/978-3-319-73670-9_1
 44. Grumbach Y., Quynh N.V., Chiron R., Urbach V. LXA4 stimulates ZO-1 expression and transepithelial electrical resistance in human airway epithelial (16HBE14o-) cells. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 296(1): 101-108. DOI:10.1152/ajplung.00018.2008
 45. Chattopadhyay R., Raghavan S., Rao G.N. Resolvin D1 via prevention of ROS-mediated SHP2 inactivation protects endothelial adherens junction integrity and barrier function. *Redox. Biol.* 2017; 438-455. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.023
 46. Sansbury B.E., Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis and vascular biology. *Circ. Res.* 2016; 119(1): 113-130. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308
 47. Dalli J., Serhan C.N. Pro-resolving mediators in regulating and conferring macrophage function. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1400. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01400
 48. Yang Y., Hu L., Xia H., Chen L., Cui S., Wang Y., Zhou T., Xiong W., Song L., Li S., Pan S., Xu J., Liu M., Xiao H., Qin L., Shang Y., Yao S. Resolvin D1 attenuates mechanical stretch-induced pulmonary fibrosis via epithelial-mesenchymal transition. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316(6): 1013-1024. DOI: 10.1152/ajplung.00415.2018
 49. Wang Y., Li R., Chen L., Tan W., Sun Z., Xia H., Li B., Yu Y., Gong J., Tang M., Ji Y., Yuan S., Yao S., Shang Y. Maresin 1 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in vitro and attenuates bleomycin induced lung fibrosis in vivo. *Shock.* 2015; 44(5): 496-502. DOI:10.1097/SHK.0000000000000446

References

1. Yaroshetskii A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Ere- menko A.A., Zabolotskikh I.B., Zilber A.P., Kirov M.Yu., Lebe- dinskii K.M., Leyderman I.N., Mazurok V.A., Nikolaenko E.M., Protsenko D.N., Solodov A.A. [Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome]. *Anesteziologiya i reani- matologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 2020; 2: 5-39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (in Russian)
2. Basharin V.A., Chepur S.V., Shchegolev A.V., Kharitonov M.A., Tolkach P.G., Yudin M.A., Tyunin M.A., Arsentev L.V. [The role and place of respiratory support in the treatment regimens for acute pulmonary edema caused by inhalation of toxic substances. *Voy- enno-meditsinskii zhurnal [The Military Medical Journal]*. 2019; 340(11): 26-32. (in Russian)
3. Horie S., McNicholas B., Rezoagli E., Pham T., Curley G., McAuley D., O'Kane C., Nichol A., Dos Santos C., Rocco P., Bellani G., Laffey J.G. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2265-2283. DOI:10.1007/s00134-020-06141-z
4. Artigas A., Camprubi-Rimblas M., Tantinà N., Bringué J., Guillamat-Prats R., Matthay M.A. Inhalation therapies in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(14): 293. DOI:10.21037/atm.2017.07.21
5. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Re- spiratory Distress Syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31-39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
6. Millar F.R., Summers C., Griffiths M.J., Toshner M.R., Proudfoot A.G. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syn- drome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax.* 2016; 71(5): 462-473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207461
7. Maas S.L., Soehnlein O., Viola J.R. Organ-Specific Mechanisms of Transendothelial neutrophil migration in the lung, liver, kidney and aor- ta. *Front. Immunol.* 2018; 27(9): 2739. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02739
8. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharma- col.* 2013; 17(3): 638-650. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.06.034
9. Thomas C.J., Schroder K. Pattern recognition receptor function in neutrophils. *Trends Immunol.* 2013; 34(7): 317-328. DOI: 10.1016/j.it.2013.02.008
10. Xiang M., Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mech- anisms of acute lung injury. *Mol. Med.* 2010; 16(1-2): 69-82. DOI: 10.2119/molmed.2009.00097
11. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: un- derstanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.* 2019; 247(5): 672-685. DOI: 10.1002/path.5221
12. Chiang C.C., Korinek M., Cheng W.J., Hwang T.L. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Corona- virus disease. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 572009. DOI:10.3389/fphar.2020.572009
13. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S., Yuan S.Y. Role of Neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vas- cular endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1037. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01037
14. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest.* 2019; 156(4): 774-782. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.012
15. Massberg S., Grahl L., von Bruhel M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khan- dagale A.B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immu- nity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.* 2010; 16: 887-896. DOI:10.1038/nm.2184
16. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., DaBler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential driv- ers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217(6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652

17. Zuo Y, Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
18. Mahida R., Thickett D. Impaired alveolar macrophage efferocytosis in ARDS causes accumulation of apoptotic neutrophils and prolonged inflammation. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (62): PA4283. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4283
19. Grégoire M., Uhel F., Lesouhaitier M., Gacouin A., Guirricc M., Mourcin F., Dumontet E., Chalin A., Samson M., Berthelot L.L., Tissot A., Kerjouan M., Jouneau S., Le Tulzo Y., Tarte K., Zmijewski J.W., Tadié J.M. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(2): 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017
20. Suzuki K., Okada H., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokujii R., Morishita K., Tomita H., Oda K., Matsuo S., Uchida A., Fukuta T., Sampei S., Miyazaki N., Kawaguchi T., Watanabe T., Yoshida T., Ushikoshi H., Yoshida S., Maekawa Y., Ogura S. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. *Am. J. Pathol.* 2019; 189(8): 1526-1535. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002
21. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(2): 32. DOI: 10.21037/atm.2017.12.18
22. Allingham M.J., van Buul J.D., Burridge K. ICAM-1-mediated, Src- and Pyk2-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation is required for leukocyte transendothelial migration. *J. Immunol.* 2007; 179(6): 4053-4064. DOI:10.4049/jimmunol.179.6.4053
23. Hermant B., Bibert S., Concord E., Dublet B., Weidenhaupt M., Vernet T., Gulino-Debrac D. Identification of proteases involved in the proteolysis of vascular endothelium cadherin during neutrophil transmigration. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(16): 14002-14012. DOI: 10.1074/jbc.M300351200
24. Grimsey N.J., Trejo J. Integration of endothelial protease-activated receptor-1 inflammatory signaling by ubiquitin. *Curr. Opin. Hematol.* 2016; 23(3): 274-279. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000232
25. Liu Y., Mu S., Li X., Liang Y., Wang L., Ma X. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J. Surg. Res.* 2019; 238: 175-185. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.020
26. O'Donnell J.J., Birukova A.A., Beyer E.C., Birukov K.G. Gap junction protein connexin43 exacerbates lung vascular permeability. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100931. DOI: 10.1371/journal.pone.0100931
27. Zheng X., Zhang W., Hu X. Different concentrations of lipopolysaccharide regulate barrier function through the PI3K/Akt signalling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 9963. DOI: 10.1038/s41598-018-28089-3
28. Frye M., Dierkes M., Küppers V., Vockel M., Tomm J., Zeuschner D., Rossaint J., Zarbock A., Koh G.Y., Peters K., Nottebaum A.F., Vestweber D. Interfering with VE-PTP stabilizes endothelial junctions in vivo via Tie-2 in the absence of VE-cadherin. *J. Exp. Med.* 2015; 212(13): 2267-2287. DOI: 10.1084/jem.20150718
29. Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Vlasov T.D., Vorobyeva N.M., Grinevich V.B., Gubonina I.V., Drobizhev M.Yu., Efremov N.S., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Iu.A., Krivoborodov G.G., Kulchavenya E.V., Lila A.M., Mayevskaya M.V., Poluektova E.A., Popkova T.V., Sablin O.A., Solovyeva O.I., Suvorov A.N., Tarasova G.N., Trukhan D.I., Fedotova A.V. [Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2021; 20(1): 121-278. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian)
30. Wittekindt O.H. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflugers Arch.* 2017; 469(1): 135-147. DOI: 10.1007/s00424-016-1917-3
31. Frank J.A. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1257: 175-183. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06533.x
32. Ma X., Yu X., Zhou Q. The IL1 β -HER2-CLDN18/CLDN4 axis mediates lung barrier damage in ARDS. *Aging*. 2020; 12(4): 3249-3265. DOI: 10.18632/aging.102804
33. Schlingmann B., Molina S.A., Koval M. Claudins: Gatekeepers of lung epithelial function. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015; 42: 47-57. DOI: 10.1016/j.semedb.2015.04.009
34. Pires-Neto R.C., Del Carlo Bernardi F., Alves de Araujo P., Mauad T., Dolhnikoff M. The expression of water and ion channels in diffuse alveolar damage is not dependent on DAD etiology. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166184. DOI: 10.1371/journal.pone.0166184
35. Pires-Neto R.C., Nascimento E., Souza J., Rodrigues A., Bernardi F., Mauad T., Silva L., Dolhnikoff M. Expression of water and ion channels proteins in acute respiratory distress syndrome from different etiologies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: P3936
36. Vassiliou A.G., Manitsopoulos N., Kardara M., Maniatis N.A., Orfanos S.E., Kotanidou A. Differential expression of aquaporins in experimental models of acute lung injury. *In Vivo*. 2017; 31(5): 885-894. DOI: 10.21873/invivo.11143
37. Krenn K., Lucas R., Croizé A., Boehme S., Klein K.U., Hermann R., Markstaller K., Ullrich R. Inhaled AP301 for treatment of pulmonary edema in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Crit. Care*. 2017; 21(1): 194. DOI: 10.1186/s13054-017-1795-x
38. He J., Qi D., Tang X.M., Deng W., Deng X.Y., Zhao Y., Wang D.X. Rosiglitazone promotes ENaC-mediated alveolar fluid clearance in acute lung injury through the PPAR γ /SGK1 signaling pathway. *Cell. Mol. Bio. Lett.* 2019; 24: 35. DOI: 10.1186/s11658-019-0154-0
39. Blondonnet R., Audard J., Belville C., Clairefond G., Lutz J., Bouvier D., Roszyk L., Gross C., Lavergne M., Fournet M., Blanchon L., Vachias C., Damon-Soubeyrand C., Sapin V., Constantin J.M., Jabaudon M. RAGE inhibition reduces acute lung injury in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 7208. DOI: 10.1038/s41598-017-07638-2
40. Wang J.J., Kong H., Xu J., Wang Y.L., Wang H., Xie W.P. Fasudil alleviates LPS-induced lung injury by restoring aquaporin 5 expression and inhibiting inflammation in lungs. *J. Biomed. Res.* 2019; 33(3): 156-163. DOI: 10.7555/JBR.31.20170024
41. Wang Q., Yan S.F., Hao Y., Jin S.W. Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2018; 131(8): 982-989. DOI: 10.4103/0366-6999.229890
42. Krishnamoorthy N., Abdunnour R.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in airway diseases. *Physiol. Rev.* 2018; 98(3): 1335-1370. DOI: 10.1152/physrev.00026.2017
43. Hamilton B., Ware L.B., Matthay M.A. *Lipid mediators in the pathogenesis and resolution of sepsis and ARDS*. In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Ed.: Vincent J.L. Springer, 2018. 3-11. DOI: 10.1007/978-3-319-73670-9_1
44. Grumbach Y., Quynh N.V., Chiron R., Urbach V. LXA4 stimulates ZO-1 expression and transepithelial electrical resistance in human airway epithelial (16HBE14o-) cells. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 296(1): 101-108. DOI:10.1152/ajplung.00018.2008
45. Chattopadhyay R., Raghavan S., Rao G.N. Resolvin D1 via prevention of ROS-mediated SHP2 inactivation protects endothelial adherens junction integrity and barrier function. *Redox. Biol.* 2017; 438-455. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.023
46. Sansbury B.E., Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis and vascular biology. *Circ. Res.* 2016; 119(1): 113-130. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308
47. Dall' J., Serhan C.N. Pro-resolving mediators in regulating and conferring macrophage function. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1400. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01400
48. Yang Y., Hu L., Xia H., Chen L., Cui S., Wang Y., Zhou T., Xiong W., Song L., Li S., Pan S., Xu J., Liu M., Xiao H., Qin L., Shang Y., Yao S. Resolvin D1 attenuates mechanical stretch-induced pulmonary fibrosis via epithelial-mesenchymal transition. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316(6): 1013-1024. DOI: 10.1152/ajplung.00415.2018
49. Wang Y., Li R., Chen L., Tan W., Sun Z., Xia H., Li B., Yu Y., Gong J., Tang M., Ji Y., Yuan S., Yao S., Shang Y. Maresin 1 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in vitro and attenuates bleomycin induced lung fibrosis in vivo. *Shock*. 2015; 44(5): 496-502. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000446

Сведения об авторах:

Пугач Виктория Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра (прикладных исследований и полигонных испытаний) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4290-350X>

Чепур Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>

Тюнин Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра (прикладных исследований и полигонных испытаний) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>

Степанов Александр Валентинович — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-1917-2895>

Никишин Александр Сергеевич — научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра (прикладных исследований и полигонных испытаний) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1372-369X>

Мясников Вадим Александрович — кандидат медицинских наук, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра (прикладных исследований и полигонных испытаний) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6524-9371>