

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ I: КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ
(аналитический обзор)**

Бонитенко Е.Ю.,^{1,2,4} Белякова Н.А.,² Баринов В.А.,² Краснов К.А.,²
Гладчук А.С.,² Буров А.А.,³ Тонышин А.А.,¹ Исабеков Н.Р.¹

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова»

105275, Москва, пр. Буденного, д.31

eu_bonitenko@mail.ru

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства»,
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
117997, г. Москва,

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁴ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»,
299053. г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33

РЕЗЮМЕ

Введение. Несмотря на более чем сорокалетнюю историю изучения использования перфторуглеродных (ПФУ) жидкостей в медицинских целях, работ посвященных систематизации методов их применения для лечения тяжелой бронхолегочной патологии, в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Цель исследования – на основании анализа литературных и собственных экспериментальных данных разработать подходы к систематизации перспективных и уже существующих методов применения ПФУ жидкостей, используемых при лечении тяжелой бронхолегочной патологии.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные публикации, выявленные в результате поиска в научных электронных библиотеках. Основным методом исследований было обобщение и анализ имеющихся литературных и собственных экспериментальных данных, посвященных методам применения ПФУ жидкостей при лечении тяжелой бронхолегочной патологии взрослых и новорожденных.

Результаты. Перфторуглероды представляют собой группу синтетических полностью фторированных органических соединений, у которых все атомы водорода замещены на фтор. Благодаря преобладанию в молекулах прочных С–F связей перфторуглероды обладают практически полной химической инертностью и устойчивостью к любым воздействиям, в том числе и метаболическим превращениям в организме. Уникальность перфторуглеродов определяется их газотранспортными свойствами, особенно в отношении респираторных газов

(кислорода и углекислого газа), что и привлекло внимание специалистов на первом этапе их изучения. Применение ПФУ жидкостей в клинической практике при лечении тяжелой бронхолегочной патологии в настоящее время ограничивается использованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при лечении острой дыхательной недостаточности, вызванной обструкцией нижних дыхательных путей. Большие надежды, связанные с использованием частичной жидкостной вентиляции при лечении респираторного дистресс синдрома у взрослых, детей и новорожденных, в настоящее время не оправдались. Существуют определенные сложности и с внедрением общей жидкостной вентиляции, обусловленные с одной стороны надежностью аппаратного обеспечения метода, а с другой отсутствием концепции ее применения при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Интерес в плане увеличения эффективности и расширения показаний к терапии с использованием метода полной жидкостной вентиляции, представляет ее сочетание с воздействием физических факторов таких как гипотермия и избыточное давление. По нашему мнению, это направление является наиболее перспективным в плане дальнейшего внедрения полной жидкостной вентиляции в клиническую практику, также как и применение ПФУ жидкостей в форме аэрозолей. Не следует также забывать о методах адресной доставки лекарственных препаратов в легкие с использованием перфторуглеродов, которые активно развиваются, но пока только в рамках доклинических исследований. Разработана классификация методов использования перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии, которая включает в себя пять основных групп: бронхоальвеолярный лаваж, газо-жидкостную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), жидкостную ИВЛ, ингаляцию ПФУ жидкостей, адресную доставку лекарственных препаратов в легкие.

Заключение. Классификация методов применения ПФУ жидкостей в медицине при лечении тяжелой бронхолегочной патологии, представленная нами в данной работе, является первой в своем роде, позволяющей не только систематизировать существующие методы экспериментальной терапии, но и определить перспективы их дальнейшей разработки и последующего внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: перфторуглерод, перфтордекалин, перфлуброн, бронхоальвеолярный лаваж, жидкостная вентиляция, полная жидкостная вентиляция, частичная жидкостная вентиляция

**PERFLUOROCARBONS IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHOPULMONARY
PATHOLOGY. PART I: CLASSIFICATION OF METHODS
(analytical review)**

Bonitenko E.U.,^{1,2,4} Belyakova N.A.,² Barinov V.A.,² Krasnov K.A.,² Gladchuk A.S.,²
Burov A.A.,³ Tonshin A.A.,¹ Isabekov N.R.¹

¹*Federal State Budgetary Science Institution «Scientific institute of occupational medicine named
after academician N.F. Izmerova»
105275, Moskva, pr. Budennogo, 31*

²*Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after
academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency
192019, Sankt-Peterburg, str. Behтерева, 1*

³*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology
and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of Russia
117997, Moscow, st. Academician Oparin, 4*

⁴*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sevastopol State
University»
299053. Sevastopol, Universitetskaya str, 33*

ABSTRACT

Introduction. Despite more than forty years of studying of the use of perfluorocarbons (PFCs) for medical purposes, including for the treatment of severe bronchopulmonary pathology (BPP), we have not been able to find any works devoted to the systematization of these methods in the literature.

The aim of the study is to develop approaches to systematization of promising and existing methods for the use of PFCs for the treatment of severe BPP, based on the analysis of literature and our experimental data.

Materials and methods. Russian and foreign scientific publications identified as a result of a search in scientific electronic libraries were used as materials. The main research method was the generalization and analysis of available literature and own experimental data on the methods of using PFC in the treatment of severe BPP in adults and newborns.

Outcomes. PFCs are a group of synthetic, fully fluorinated organic compounds in which all hydrogen atoms are replaced by fluorine. Due to the predominance of strong C–F bonds in molecules, PFCs have almost complete chemical inertness and resistance to any influences, including metabolic transformations in the body. However, the uniqueness of PFCs is determined by their gas-transporting properties, especially in relation to respiratory gases (oxygen and carbon dioxide), which attracted the attention of specialists at the first stage of their study. The use of PFCs in clinical practice in the treatment of severe BPP is currently limited of the use of bronchoalveolar lavage in the treatment of acute respiratory failure caused by lower airway obstruction. The high hopes associated with the use of partial liquid ventilation (LV) in the treatment of respiratory distress syndrome in adults, children

and newborns have not yet been met. There are also certain difficulties with the introduction of a common LV is conditioned, on the one hand, by the reliability of the hardware of the method, and on the other hand, by the lack of a concept of its application in the treatment of severe BPP. The interest in increasing of the therapeutic breadth and effectiveness of total LV is its combination with physical factors such as hypothermia and overpressure. In our opinion, this direction is the most promising in terms of further introduction of total LV into clinical practice, as well as the use of aerosols of PFCs. We should also not forget about the methods of targeted drug delivery to the lungs using PFCs, which are still being actively developed, but only within the framework of preclinical studies.

The developed classification of the use of PFCs for the treatment of severe BPP includes five main groups of methods: bronchoalveolar lavage, gas-liquid artificial ventilation, liquid ventilation, inhalation of PFCs, targeted delivery of drugs to the lungs.

Conclusion. The classification of methods for the use of PFCs in medicine in the treatment of severe BPP, presented by us in this work, is the first of its kind, which allows not only to systematize the existing methods of experimental therapy, but also to determine the prospects for their further development and subsequent implementation in clinical practice.

Key words: perfluorocarbon, perfluorodecalin, perflubron, bronchoalveolar lavage, liquid ventilation, total liquid ventilation, partial liquid ventilation

ВВЕДЕНИЕ

Первое упоминание об использовании перфторуглеродов в экспериментальной биологии и медицине датируется 1966 годом, когда в работе Clark L.C. Jr с соавт. были описаны эксперименты по дыханию мышей и кошек предварительно оксигенированной ПФУ жидкостью [1]. В дальнейшем были проведены исследования по изучению возможности использования этих соединений для жидкостного дыхания (ЖД) при обеспечении глубоководных погружений [2, 3] и профилактики развития декомпрессионной болезни [4, 5]. В отдельное направление выделились исследования по изучению возможности использования различных вариантов ЖД для лечения тяжелой бронхолегочной патологии, как в эксперименте [6, 7, 8,], так и при проведении клинических испытаний у новорожденных [9, 10] и у взрослых [11, 12], а также для индукции ультрабыстрой терапевтической гипотермии [13, 14].

В настоящее время ПФУ жидкости нашли свое применение в медицине в качестве кровезаменителей [15, 16, 17, 18], средств консервации органов для последующей трансплантации [19, 20, 21], не адгезивных покрытий для контуров экстракорпоральной мембранной оксигенации [22, 23], заменителей стекловидного тела при витреоретинальных операциях [24, 25, 26], а также контрастных веществ для ^{19}F -магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования [19]. Кроме того, в последние годы широко проводятся экспериментальные исследования по использованию ПФУ жидкостей для адресной доставки непосредственно в легкие противоопухолевых препаратов и генов [27], а также средств, способствующих развитию легких при использовании искусственной плаценты [28].

Однако, несмотря на более чем сорокалетнюю историю изучения применения перфторуглеродных жидкостей в медицинских целях, работ, посвященных систематизации методов их применения для лечения тяжелой бронхолегочной патологии, в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Цель исследования – на основании анализа литературных и собственных экспериментальных данных разработать подходы к систематизации перспективных и уже существующих методов применения ПФУ жидкостей, используемых для лечения тяжелой бронхолегочной патологии.

В настоящем исследовании в качестве объекта исследования выступают перфторуглеродные жидкости и технологии их применения при лечении тяжелой бронхолегочной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные публикации, выявленные в результате поиска в научных библиотеках PubMed, EMBASE, SCOPUS и Elibriary с 01 января 1950 года по 01 октября 2023 года, на основании следующих поисковых запросов: «перфторуглерод», «перфтордекалин», «перфлуброн», «бронхоальвеолярный лаваж», «жидкостная вентиляция», «полная жидкостная вентиляция» и «частичная жидкостная вентиляция». Нами были преимущественно отработаны статьи за последние 40 лет, хотя не были исключены и более ранние публикации, особенно если это были высоко цитируемые, уникальные исследования или высококачественные клинические испытания. Также нами были проанализированы наиболее релевантные публикации из списков литературы статей, определенных выше указанной стратегией. Кроме того, нами были использованы опубликованные результаты собственных экспериментальных исследований.

Основным методом исследований было обобщение и анализ имеющихся литературных и собственных экспериментальных данных посвященных методам применения ПФУ жидкостей при лечении тяжелой бронхолегочной патологии взрослых и новорожденных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПФУ жидкости представляют собой группу синтетических полностью фторированных органических соединений, у которых все атомы водорода замещены на фтор [29, 30, 31, 32]. Они не имеют запаха и цвета, практически нерастворимы воде и органических растворителях высокой и средней полярности, обладают более высокой плотностью, большей летучестью и меньшим коэффициентом поверхностного натяжения, чем вода [33, 34, 35]. Благодаря преобладанию в молекулах прочных C–F связей, перфторуглероды отличаются практически полной химической инертностью и устойчивостью к любым воздействиям, в том числе и метаболическим превращениям в организме (как в печени, так и в почках) [36]. Однако, наиболее важным свойством перфторуглеродных жидкостей, лежащем в основе их использования при ЖД, являются газотранспортные характеристики, особенно в отношении O_2 и CO_2 , обусловленные слабыми межмолекулярными взаимодействиями. Так, по данным Weis С.М с соавт. [37] и Biddle С. [38], в 100 мл ПФУ жидкостей при 25,0 °С растворяется до 70 мл O_2 и до 255 мл CO_2 , что в 3 и 4 раза больше, чем в крови соответственно. Примечательно, что перфторуглероды имеют низкое поверхностное натяжение (10–18 дин/см при 25,0 °С) [39, 40], высокую плотность (1,67–1,95 г/мл) и являются более подвижными жидкостями по сравнению с водой, несмотря на широкий диапазон кинематической вязкости (0,38–2,90 сСт при 25,0 °С). ПФУ жидкости относительно летучи (давление паров 1,9–11,3 кПа при 37,0 °С

[41], поэтому они легко удаляются из дыхательных путей испарением [35, 42], хотя следовые их количества могут задерживаться в липидах. При рентгенологическом обследовании пациентов, которым проводилась частичная жидкостная вентиляции (partial liquid ventilation – PLV) с использованием перфлуброна (ПФБ), было обнаружено незначительное количество последнего в легких, средостении и забрюшинном пространстве спустя годы после введения, однако не было зарегистрировано никаких существенных побочных эффектов связанных с его применением [41].

В качестве дыхательных жидкостей (ДЖ) при проведении экспериментальных исследований используют перфторуглероды, выпускаемые производителями под разными торговыми названиями, например, FC (Fluorinert™), RM (Rimar) и др. В качестве искусственных газопереносящих сред используются однокомпонентные жидкости (перфторгексан (FC-72), перфтороктан (FC-3280), перфтордекалин (ПФД), перфлуброн или перфтороктилбромид), а также смеси, состоящие из двух и более веществ – FC-77 (смесь перфтороктана и циклического перфторэфира $C_8F_{16}O$), RM-101 (смесь гомологов $C_8F_{16}O$), FC-75 (смесь гомологов $C_8F_{16}O$ и перфтороктана в соотношении 40 : 40 : 20). В настоящее время ПФБ является единственным перфторуглеродом, разрешенным для медицинского применения (бронхоальвеолярного лаважа) в странах Европы [6, 32, 43].

В таблице 1 представлены основные физико-химические свойства перфторуглеродов, которые, по данным литературы, использовались в качестве ДЖ.

Число работ, систематизирующих сведения о перфторуглеродах, используемых для ЖД, со сравнительным анализом их свойств, а также содержащих требования к ДЖ крайне ограничено. Отдельные требования к подобного рода соединениям приведены в работах [30, 39, 44, 45]. Следует отметить, что в большинстве публикаций приводятся лишь данные о газопереносящих свойствах ряда наиболее распространенных перфторуглеродов, их физико-химических свойствах и общие сведения о химической и биологической инертности. За редким исключением практически ничего не говорится о том, почему для исследования были выбраны те или иные ПФУ жидкости или их рецептуры, хотя, в конечном итоге именно физико-химические свойства перфторуглеродов и определяют возможность их использования в конкретных методах лечения тяжелой патологии вообще и бронхолегочной в частности.

В результате проведенного анализа предлагается разделить все существующие и перспективные методы применения перфторуглеродов для лечения тяжелой бронхолегочной патологии на 5 групп (таблица 2).

К первой группе могут быть отнесены методы, основанные на принципе бронхоальвеолярного лаважа. В классическом варианте БАЛ – это терапевтическая и/или диагностическая процедура, самостоятельная, либо проводимая в процессе бронхоскопии

Таблица 1

Основные физико-химические свойства перфторуглеродов и рецептур на их основе, используемых в качестве ДЖ, в сравнении с изотоническим раствором NaCl

№ п/п	Показатели	Водный 0,9 % р-р NaCl	Перфторуглероды				Рецептуры		
			ПФГ FC-72	ПФО FC-3280	ПФД	ПФБ	FC-77	RM-101	FC-75
1.	Молекулярная масса (Да)	–	338	438	462	498	416*	438*	–
2.	Температура кипения (°C)	102	58–60	104,0	142	143	97	101	102
3.	Температура плавления (°C)	0	–82,25	–25	–10	6	–88	–100	–
4.	Плотность при 25,0 °C (г/мл)	1,003	1,67	1,78	1,95	1,93	1,77	1,77	1,78
5.	Кинематическая вязкость (сСт при 25,0 °C)	1,00	0,38	0,79	2,90	1,10	0,80	0,82	0,82
6.	Давление пара (кПа при 37,0 °C)	5,33	53,5 (40,0°C)	–	1,867	1,467	11,3	8,53	8,4
7.	Поверхностное натяжение (дин/см при 25,0 °C)	72	10	13,8	15	18	15	15	15
8.	Растворимость O ₂ при 25,0 °C (мл газа/100 мл ПФУ жидкости)	3	–	48	49	53	50	52	52
9.	Растворимость CO ₂ при 37,0 °C (мл газа/100 мл ПФУ жидкости)	57	–	176	140	210	198	160	160
Примечание: ПФГ – перфторгексан; ПФО – перфтороктан; ПФД – перфтордекалин; ПФБ – перфлуброн; * – [1].									

(БС), в ходе которой осуществляется промывание бронхолегочного дерева и альвеол физиологическим или другими растворами с последующей аспирацией лаважной среды (жидкости) и исследованием ее состава и/или введением лекарственных средств [46, 47, 48, 49, 50]. Однако в нашем случае в качестве лаважного раствора или одного из его компонентов используются ПФУ жидкости.

В 1993 году Richman P.S. с соавт. [51] на модели комбинированного ОРДС, вызванного внутривенным введением олеиновой кислоты и промыванием легких физиологическим раствором у кошек, было установлено, что БАЛ оксигенированной ПФУ жидкостью Rimar 101 приводил к удалению отеочной жидкости из легких, улучшал газообмен и респираторную механику.

Таблица 2

Перспективные методы применения ПФУ жидкостей при лечении тяжелой бронхолегочной патологии

№	Наименование метода	Источник
1	2	3
1.	Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)	
	1.1. Локальный, в том числе при бронхоскопии	Бонитенко Е.Ю. и др. [50]
	1.2. Тотальный (одного или двух легких)	Horvat C.M. et al. [52]
	а). без аппаратный	Richman P.S. et al. [51], Бонитенко Е.Ю. и др. [50]
	б). аппаратный	нет информации
2.	Газо-жидкостная искусственная вентиляция легких (ГЖИВЛ; PLV)	
	2.1. ПФУ жидкостями с использованием:	
	а). искусственной вентиляции легких, в том числе PPLG (PLV + ЭКМО)	Loer S.A. et al. [53], Hirschl R.B. et al. [54], Shah M. et al. [55], Verbrugge S.J.C. et al. [56]
	б). высокочастотной искусственной вентиляции легких	Baden H.P. et al. [57], Mrozek J.D. et al. [58], Smith K.M. et al. [59].
	2.2. Эмульсиями ПФУ жидкостей	Мороз В.В. и др. [60]
3.	Жидкостная искусственная вентиляция легких (ЖИВЛ)	
	3.1. Нормобарическая (TLV)*	Shaffer T.H. et al. [61], Sarkar S. et al. [62], Hirschl R.B. et al. [63], Avoine O. et al. [64], Kohlhauer M. et al. [65]
	3.2. Гипербарическая:	
	а). при избыточном давлении до 1 атм.*	Нет информации
	б). при избыточном давлении свыше 1 атм. – жидкостная респираторная десатурация (ЖРДС)*	Котский М.А. и др. [66]
	3.3. Комбинированные методы на основе ГЖИВЛ (в том числе перемежающаяся	Hirschl R.B. et al. [67] De Abreu M.G. et al [68]

1	2	3
	жидкостная–ГЖИВЛ)*	
4.	Ингаляция ПФУ жидкостей:	
	а). парообразных	Wang X. et al. [69]
	б). аэрозолей	Murgia X. et al. [70], Zhao X.W. et al. [71], von der Hardt K. et al. [72]
5.	Методики адресной доставки лекарственных препаратов в легкие с использованием ПФУ жидкостей	Cullen A.B. et al. [73], Zelinka M.A. et al. [74], Franz A.R. et al. [75]
Примечание: * – метод может использоваться в комбинации с гипотермией.		

Проведенные в дальнейшем исследования показали, что показанием для применения БАЛ с ПФУ жидкостями могут являться острая дыхательная недостаточность или прогрессирование хронической, вызванное обструкцией нижних дыхательных путей любой этиологии.

В соответствии с объемом БАЛ может быть локальным, проводимым как при БС, так и без нее, и тотальным. Последний в свою очередь может быть как без аппаратным, так и аппаратным, выполняемым на одном или последовательно на обоих легких с использованием аппарата газожидкостной искусственной вентиляции легких или соответствующей приставки.

Ко второй группе – газо-жидкостной искусственной вентиляции легких (ГЖИВЛ) могут быть отнесены методы разработанные на основе PLV, которые могут быть разделены на использующие в качестве ДЖ перфторуглероды или их аэрозоли, в отдельную группу могут быть выделены комбинированные методы.

PLV была впервые описана Fuhrman В.Р. с соавт. в 1991 году [76, 77]. Предпосылкой для разработки метода послужили наблюдения за пациентами у которых положительные эффекты полной жидкостной вентиляции (TLV – total liquid ventilation) сохранялись даже после их перевода на газовую вентиляцию. В связи, с этим было высказано предположение о возможности разработки метода, схожего по эффективности с TLV, но без использования сложных аппаратов для ее проведения [9]. Первые исследования показали, что PLV может восстановить оксигенацию за счет снижения поверхностного натяжения в альвеолах, вызываемого ПФУ жидкостью, а следовательно, и улучшить легочный комплаенс [40].

Исследования на животных, проведенные в течение последних четырех десятилетий, показали, что PLV могут служить средством лечения тяжелых повреждений легких, по ряду показателей превосходящим эффективность респираторной терапии. К основным показателям эффективности PLV при экспериментальном моделировании, прежде всего, следует отнести такие результаты, как улучшение газообмена и респираторной поддержки, увеличение равномерности наполнения и податливости легких. Многочисленные экспериментальные

исследования, проведенные в 90-х годах прошлого века, продемонстрировали улучшение газообмена в легких в случае применения PLV при остром поражении легких (ОПЛ) и остром респираторном дистресс синдроме (ОРДС) как первичном, так и вторичном [78, 79, 80, 81].

В ряде исследований конца прошлого – начала нынешнего веков на различных экспериментальных моделях респираторного дистресс синдрома (РДС) как взрослых, так и новорожденных также продемонстрировано улучшение физиологических функций легких после PLV за счет рекрутирования альвеол и сохранения нормальной гистологической структуры [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].

Основанием для применения PLV при ОРДС является повреждение альвеолярной мембраны, приводящее к накоплению жидкости в легочном интерстиции, альвеолярных пространствах и мелких бронхах. Накопление жидкости уменьшает эластичность легких, ухудшает диффузию кислорода в легочную капиллярную кровь, на фоне чего наблюдается недостаточное насыщение кислородом артериальной крови и, как следствие этого, развиваются гипоксические расстройства во внутренних органах и головном мозге [89].

На основании проведенных исследований PLV была определена как метод ИВЛ (обычной или высокочастотной) сочетающийся с заполнением легких ПФУ жидкостью в объеме не превышающем или равным функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ < 30 мл/кг массы тела) [30, 41, 76, 90].

Инициация PLV осуществляется медленным введением (в течение 10–20 мин) в эндотрахеальную трубку (через боковой патрубков с помощью шприца) ПФУ жидкости, во время продолжающейся газовой ИВЛ. В случае использования высоких доз (~ 30 мл/кг) перфторуглерод вводится до установления в главных бронхах в конце выдоха мениска жидкости. В связи со снижением уровня перфторуглерода в легких за счет испарения (период полувыведения ($T_{1/2}$) для ПФБ при испарении из легких ~3,5 суток), увеличения ФОЕЛ по мере расправления коллабированных альвеол, а также для защиты легких от избыточного давления создаваемого аппаратом ИВЛ в фазе вдоха используется введение поддерживающих доз из расчета 1–2 мл/кг/час. Завершение PLV достигается прекращением введения поддерживающих доз перфторуглерода в легкие [41, 77].

В свою очередь параметры ИВЛ при PLV в целом сходны с теми, которые используют при обычной газовой вентиляции, однако имеют ряд особенностей. Во-первых, основным фактором, определяющим газообмен в легких, является дыхательный объем (ДО), так как его уменьшение сопровождается более выраженным снижением оксигенации, чем при традиционной ИВЛ, что требует строгого контроля особенно во время введения начальной и поддерживающих доз ПФУ жидкости. Во вторых, рекомендуемое соотношение вдох/выдох составляет 1 : 3 и больше при частоте дыхания > 16 дых/мин.

Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, использование высокочастотной вместо обычной ИВЛ при PLV обладает рядом существенных преимуществ при лечении РДС как у взрослых, так и у детей, включая новорожденных [91].

Ранние клинические исследования у новорожденных с тяжелым РДС показали, что применение ПФУ жидкостей при PLV хорошо переносится, улучшает газообмен и комплаенс без развития системных эффектов [92, 93, 94, 95, 96, 97]. Однако проведенный в 2013 году метаанализ педиатрической популяции, получавшей PLV по поводу ОПЛ или ОРДС, пришел к выводу, что нет достаточных данных, чтобы подтвердить или опровергнуть эффективность и безопасность использования метода у детей с указанной выше патологией [77].

В целом аналогичная ситуация сложилась и с использованием PLV у взрослых. Опираясь на положительные результаты у детей, Hirschl R.B. с соавт. в 2002 году было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием взрослых пациентов с ОПЛ или ОРДС для оценки эффективности PLV с ПФБ по сравнению с обычной ИВЛ [98]. Однако, полученные результаты не позволили прийти к какому-то определенному заключению, что послужило поводом для проведения в 2006 году Kacmarek R.M. с соавт. [12] многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в рамках которого пациенты с ОРДС получали либо низкую (10 мл/кг, n = 99), либо высокую дозу перфлуброна (20 мл/кг, n = 105) или обычную ИВЛ (n = 107). В этом исследовании наблюдалось больше дней без ИВЛ в контрольной группе по сравнению с группами с PLV. В группах с ПФБ наблюдалась тенденция к более высокой 28-дневной смертности и большему количеству нежелательных явлений, таких как гипоксемия, пневмоторакс и гипотония. Тем не менее, важно учитывать, что эти результаты могли быть объяснены методологическими расхождениями, в том числе в дозировке ПФБ, вариациями в стратегиях ИВЛ, а также критериями включения в исследование [99].

Основываясь на этих данных проведенный в 2013 году метаанализ пришел к выводу, что PLV с ПФБ не улучшает исходов рефрактерного ОРДС, в связи с чем дальнейшие клинические испытания поздних фаз для оценки эффективности не проводились [100]. В настоящее время PLV иногда используется на сострадательной основе у пациентов, находящихся на ЭКМО, для промывания и рекрутирования легких, хотя эффективность этого подхода трудно установить.

Вариантом применения PLV является ПФУ–индуцированный рост легких (PFC-induced lung growth – PILG) впервые описанный в 1996 году Pranikoff с соавт. [92]. Метод заключается в комбинированном применении PLV на фоне проведения ЭКМО у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей с целью постнатального стимулирования роста гипоплазированных легких за счет «жидкостного – ПДКВ» [101, 102, 103, 104, 105].

Клиническое применение эмульсии ПФУ жидкости для PLV при лечении ОРДС было описано Мороз В.В. с соавт. [60]. При проведении исследований был использован кровезаменитель с кислород транспортной функцией перфторан представлявший собой эмульсию перфтордекалина в проксаноле. Авторами были изучены следующие варианты введения перфторана пациентам с ОРДС, находившимся на ИВЛ: 1-ой группе проводилось эндобронхиальное введение насыщенного кислородом перфторана в объеме 40–60 мл в каждое легкое; 2-ой группе перфторан вводился ингаляционно в объеме 20 мл с помощью встроенного в респиратор ингалятора; 3-ей группе перфторан вводился также как и 2-ой группе и после чего пациентам проводился маневр «открытия легких». Следует отметить, что всем группам вне зависимости от способа введения перфторана проводилось 2-хкратно через 12 часов. Было установлено, что наиболее эффективными являются ингаляционное введение перфторана на фоне выполнения маневра «открытия легких». Так, максимальное увеличение индекса оксигенации по сравнению с исходными значениями у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп в среднем составило 33,0, 32,6 и 44,8 %, соответственно. Средняя продолжительность эффективного улучшения газообмена в легких (достоверное превышения индекса оксигенации) у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп в среднем составила соответственно 4, 6 и 8 часов. Улучшение газообмена в легких при ингаляции перфторана на фоне маневра «открытия легких» у больных 3-ей группы привело к сокращению продолжительности респираторной поддержки и сроков пребывания в отделении реанимации, по сравнению с другими группами.

К комбинированным методам ГЖИВЛ может быть отнесено последовательное применение TLV и PLV [67], а также многократное чередование TLV и PLV (перемежающаяся ГЖИВЛ). Последняя показала свою высокую эффективность при экспериментальной терапии альвеолярной стадии токсического отека легких.

В третью группу вошли методы жидкостной искусственной вентиляции легких (ЖИВЛ) которые в зависимости от условий их применения можно разделить на используемые в нормо- или гипербарии. Методом, который может быть использован в нормобарии является TLV. Несмотря на то, что во многих исследованиях на животных была показана эффективность TLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии как у новорожденных и детей, так и взрослых этот метод до настоящего времени используется преимущественно в области экспериментальной респираторной терапии.

Интерес исследователей к TLV обусловлен с одной стороны теоретическими преимуществами использования ПФУ жидкостей вместо азота, в качестве инертного носителя O_2 и CO_2 , а с другой с тем, что эти жидкости, благодаря своим физико-химическим свойствам, оказывают следующие эффекты:

- уменьшают поверхностное натяжение и создают дополнительное гидравлическое давление, чем способствуют открытию спавшихся альвеол [106];
- создают механический барьер для интраальвеолярной экссудации и транслокации лейкоцитов и форменных элементов крови, уменьшают воспаление и вторичное повреждение легкого [107, 108];
- позволяют использовать легкие, заполненные ПФУ жидкостью в качестве внутреннего теплообменника как для охлаждения ядра тела (органов грудной клетки) [109].

TLV можно определить как технологию аппаратного применения ПФУ жидкости для обеспечения, сохранения или восстановления газообмена в легких в том случае, когда газовая вентиляция уже не эффективна.

TLV предполагает заполнение легких ПФУ жидкостью в объеме, превышающем расчетную ФОЕЛ, и последующее ее откачивание из легких с помощью специально сконструированного аппарата [9, 10, 110]. При TLV перфторуглерод полностью вытесняет свободный газ из легких, снижая силы поверхностного натяжения в альвеолах (рисунок 1) [63, 64]. Kohlhauser M. с соавт. был предложен вариант, при котором легкие не полностью заполняются ПФУ жидкостью, что дает ряд существенных преимуществ перед классическим TLV и, в первую очередь, защищает от такого вентилятор-ассоциированного повреждения как волютравма [65]. При TLV циркуляция жидкости происходит по замкнутому контуру, в который включены оксигенатор, приборы контроля характеристик вводимой и выводимой жидкости (таких как скорость, объем, температура, насыщение газами), а также фильтр для очищения от биологических примесей [110].

В настоящее время алгоритм проведения TLV предусматривает оптимальную частоту 3–8 дых/мин, остаточный (ОО) и дыхательный объем равный 10–20 мл/кг, соотношение фаз вдох/выдох 1 : 2–3. Оптимальный алгоритм обеспечивает требуемый газообмен, минимизацию давления сопротивления и ограничений выдыхаемый поток. При этом снижается диффузионное мертвое пространство, что обусловлено диффузией газов в ПФУ жидкость. В ходе TLV происходит снижение поверхностного натяжения и ограничение колебаний давления в альвеолах, улучшается легочный комплаенс за счет дренажного эффекта, обусловленного удалением отделяемого из альвеол и бронхов (слизи, экссудата, мекония и др.) [40, 44, 111]. Хотя в аппаратном обеспечении TLV достигнуты значительные успехи, она все еще является технически трудновыполнимой процедурой, при проведении которой следует учитывать множество нюансов [110], в том числе возможность возникновения эффекта подобного Вентури [112, 113].

Следует отметить, что имеющиеся в литературе перспективные показания для использованию как PLV так и TLV в клинической практике, основанные на данных,

полученных как на неонатальных и педиатрических (болезни гиалиновых мембран, респираторного дистресс синдрома новорожденных, синдрома аспирации мекония, легочной интерстициальной эмфиземы, врожденной диафрагмальной грыжи, ОРДС и муковисцидоза), так и взрослых моделях экспериментальной патологии человека (первичного, вторичного и сочетанного ОРДС) практически идентичны [62, 114].



Рисунок 1 – Проведение жидкостной искусственной вентиляции легких на экспериментальном животном

Однако, наиболее часто в качестве показания для использования TLV выступает РДС различной этиологии как у взрослых, так и новорожденных [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123]. Представленные выше патологические состояния объединяет то обстоятельство, что в основе их патогенеза лежит развитие ателектазов, приводящее к уменьшению дыхательной поверхности и как следствие этого развитию острой дыхательной недостаточности.

Доклинические исследования на животных моделях РДС как неонатальных, так и взрослых показали, что ПФУ могут повышать оксигенацию и податливость легких, уменьшать ателектазы при одновременном снижении содержания кислорода в дыхательной смеси и пикового давления. В ходе TLV происходит снижение поверхностного натяжения и ограничение колебаний давления в альвеолах, улучшается легочный комплаенс за счет дренажного эффекта, обусловленного удалением отделяемого из альвеол и бронхов (слизи, экссудата, мекония и др.), так же как и при PLV [40, 44, 111].

Исследования также показывают, что TLV значительно уменьшает воспаление и повреждение легких на животных моделях *in vivo* за счет снижения высвобождения воспалительных цитокинов и продукции свободных радикалов кислорода альвеолярными макрофагами [40, 61, 62, 72].

Перспективным является использование TLV в сочетании с гипотермией особенно до

наступления необратимых нарушений альвеолярно-капиллярной мембраны («гипотермический терапевтический коридор»), которое в проведенных нами исследованиях показало высокую эффективность при экспериментальной терапии ОРДС, вызванного интратрахеальным введением 0,1 М раствора HCl.

Кроме того, TLV также может быть использована в условиях гипербарического воздействия для усиления терапевтического эффекта в условиях медицинской барокамеры при атмосферном давлении < 1 избыточной атмосферы. Указанный подход оказывается наиболее интересным в случае использования ПФУ жидкостей с высокой вязкостью и плотностью, а также для расширения терапевтических возможностей используемого метода.

В группу методов ЖИВЛ, используемых при избыточном давлении в диапазоне от 1 до 6 атмосфер входит жидкостная респираторная десатурация (ЖРДС). ЖРДС – метод профилактики развития декомпрессионных расстройств в условиях гипербарии, основанный на выведении из организма метаболически индифферентных газов (и, в частности, азота) в процессе жидкостного дыхания десатурированной в нормобарических условиях дыхательной жидкостью за счет градиента напряжений (концентраций) между дыхательной жидкостью и тканями. Метод позволяет провести быстрое насыщение организма от метаболически индифферентных газов в гипербарии, тем самым создавая условия для использования сверхукороченных режимов (ультрабыстрой) декомпрессии без риска развития декомпрессионных расстройств [66, 124].

В четвертой группе представлены методы ингаляции ПФУ жидкостей в виде паров [69, 125] или аэрозолей [71, 72] используемые для лечения РДС как у взрослых, так и новорожденных. Аэрозольная доставка перфторуглеродов была предложена в начале 2000 годов в качестве метода экспериментальной терапии тяжелой бронхолегочной патологии [126].

В настоящее время терапевтическое применение аэрозольной доставки перфторуглеродов было описано при лечении ОПЛ – ОРДС на взрослых [71, 127, 128,], педиатрических [72, 126] и неонатальных моделях [129], в том числе недоношенных [70]. Однако на сегодняшний день результаты по аэрозолизации перфторуглеродов остаются спорными, варьируясь от полного отсутствия эффекта [130] до более высокой эффективности чем при использовании PLV [126]. Такое несоответствие может быть частично объяснено различиями в аэрозольных устройствах [131], физико-химическими свойствами используемых перфторуглеродов [131, 132], временем аэрозолизации и степенью повреждения легких в используемой экспериментальной модели.

В пятой группе представлены методы адресной доставки лекарственных препаратов в ткань легкого с использованием ПФУ жидкостей. Указанный вариант применения

перфторуглеродов основан на предположении, что внутрилегочное введение лекарственных препаратов может позволить достичь более высоких концентраций непосредственно в легочной паренхиме по сравнению с их системным применением. В то же время, адресная доставка снижает системное поглощение, что защищает нецелевые органы от побочного действия лекарственных препаратов [133, 134]. В работе Chappell S.E. с соавт. описано эндотрахеальное применение сурфактанта во время проведения PLV с целью повышения его эффективности [135]. Авторами на экспериментальной модели мекониальной аспирации было показано, что сочетание PLV с введением сурфактанта обеспечивало более равномерное распределение последнего в обоих легких по сравнению с ИВЛ и ассоциировалось с улучшением комплаенса и системной оксигенацией.

Хотя перфторуглероды выглядят перспективными средствами для введения лекарств непосредственно в легкие, плохая растворимость большинства из них в ПФУ жидкостях представляет собой серьезное препятствие для их использования в качестве средства доставки. В свою очередь диспергирование или солюбилизация молекул лекарств в перфторуглеродах могут помочь в решении этой проблемы. На сегодняшний день описано несколько подобных подходов. Это использование суспендированных в перфторуглеродах твердых фармацевтических субстанций, или эмульгированных в перфторуглеродах водных растворов лекарственных веществ.

Первое направление реализуется путем получения микронизированных форм лекарственных препаратов, способных образовывать стабильные суспензии в ПФУ. Пример такой технологии представлен PulmoSphere™ (метод получения пористых микрочастиц с фторсодержащей оболочкой методом распылительной сушки) [136]. При изучении фармакокинетики гентамицина у интактных кроликов [137] и ягнят с инфекционным поражением легких [73] было установлено, что концентрация антибиотика в тканях легких после интратрахеального введения суспензии микрочастиц PulmoSpheres™ в перфторуглероде была существенно выше, чем при внутримышечном или внутривенном введении препарата в эквивалентной дозе (до двух порядков), и оставалась высокой на протяжении длительного времени (до 7 дней).

Второе направление – использование эмульсий на основе ПФУ представляют собой перспективный способ таргетной доставки лекарств в легкие ввиду того, что он может позволить добиться более равномерного и воспроизводимого распределения лекарственного средства в легких по сравнению с суспензиями.

В работе Zelinka M.A. и соавт. [74] было проведено сравнительное исследование содержания гентамицина в сыворотке крови и тканях легких здоровых новорожденных ягнят после интратрахеального (в виде эмульсии в перфторуглероде) и внутривенного введений

гентамицина в эквивалентных дозах во время TLV с использованием ПФД. В группе с внутривенным введением содержание гентамицина в сыворотке достигало максимума сразу после введения и в дальнейшем быстро снижалось, в то время как после внутрилегочного – концентрация антибиотика в сыворотке достигала максимального значения через 1,5 часа. Через 6 часов концентрация гентамицина в крови животных, получивших его в процессе TLV, была выше, чем после внутривенного введения. Таким образом, эндотрахеальная доставка антибиотика в виде эмульсии в перфторуглероде позволяла достигать большей концентрации препарата в тканях легких при более равномерном распределении его между долями легких по сравнению с внутривенным введением.

В свою очередь в работе Fox W.W. с соавт. [138], при модельном поражении легких у новорожденных ягнят, было установлено, что TLV с эмульсией гентамицина в перфлуброне приводит к значительно более высоким концентрациям антибиотика в легочной ткани по сравнению с внутривенным введением, в то время как достигаемые уровни его содержания в сыворотке крови сопоставимы для обоих способов введения. Общее содержание гентамицина в тканях легких через 4 часа после TLV-введения была примерно в пять раз выше, чем после внутривенного. Кроме того, TLV обеспечивала более эффективную поддержку респираторной функции, чем обычная газовая вентиляция легких.

В целом аналогичные данные были получены Jeng M.J. с соавт. [139] при изучении внутривенного и эндотрахеального (в виде эмульсии в перфторуглероде) способов доставки ванкомицина в легкие на модели синдрома аспирации мекония у новорожденных поросят. В результате работы было установлено, что концентрация ванкомицина в сыворотке крови поросят, которым антибиотик вводился в процессе PLV, была значительно ниже, чем у получавших препарат внутривенно. При этом содержание ванкомицина в тканях легких ($198,9 \pm 72,5$ мкг/г в пересчете на сухую ткань) было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой внутривенного введения ($134,9 \pm 39,1$ мкг/г сухой ткани).

Nakazawa K. с соавт. в работе [140] оценивали влияние интратрахеального введения простагландина E1 (PGE1) на показатели газообмена и гемодинамические параметры при PLV у половозрелых кроликов с ОРДС, индуцированном внутривенным введением олеиновой кислоты. По результатам исследования было установлено, что по сравнению с другими группами (ИБЛ; ИВЛ и PGE1; PLV) только для группы, которой осуществлялось интратрахеальное введение PGE1 в процессе PLV, наблюдалось статистически значимое снижение среднего давления в легочной артерии и увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови.

Одной из серьезных проблем при использовании водно-перфторуглеродных эмульсий для внутрилегочной доставки препаратов является ограниченная стабильность подобных

систем. Для решения этой проблемы используют либо диспергирование, либо солюбилизацию. Так, для создания субмикронных эмульсий с узким диапазоном распределения частиц прибегают к использованию эмульгаторов. К наиболее часто используемым эмульгаторам могут быть отнесены перфтороктил (ундецил) диморфолинофосфат (F8H11DMP – сурфактант) [141] и блок-сополимер перфторполиэфирного масла Krytox 157FS с полиэтиленгликолем [142].

Sadtler V.M. с соавт. [143] было показано, что при использовании сурфактанта в качестве эмульгатора можно добиться получения устойчивых водно-перфторуглеродных эмульсий, содержащих растворы целого ряда лекарственных средств, включая антибиотики (доксциклин, гентамицин, эритромицин), вазоактивные бронхолитики (эпинефрин, толазолин), муколитические (ацетилцистеин), противотуберкулезные (этамбутол, пипразинамид), холинергические (ацетилхолина хлорид), глюкокортикоидные (преднизон) и противоопухолевые средства (циклофосфамид).

Так в работе Franz A.R. и соавт. [75], выполненной на кроликах, исследовали фармакокинетику антибиотиков после интратрахеального введения эмульсии гентамицина и ванкомицина в ПФД во время PLV. В качестве эмульгатора был использован бычий сурфактант. Исследование было выполнено как на интактных кроликах, так и на животных с ОРДС, моделируемым путем проведения лаважа соляным раствором. Было установлено, что концентрация антибиотиков в плазме после внутривенного введения достигала максимума в конце их инфузии (через 15 мин). При внутрилегочном введении концентрация антибиотиков в плазме крови не достигала пиковых уровней, наблюдаемых при внутривенном введении, и, в случае ванкомицина, максимум содержания наблюдался в более поздние сроки (через 30 мин). При этом содержание гентамицина и ванкомицина в тканях легких после эндотрахеального введения было в 23,5 и 23,2 раза соответственно выше, чем при внутривенном введении.

В свою очередь в работе Ferguson S.K. с соавт. [144] в эксперименте на крысах было показано, что в случае внутрилегочного введения эмульсии, содержащей сурфактант, амбризентан (вазодилататор) и перфтороктилбромид, наблюдалось снижение артериального давления в легочной вене на 20–30 % по сравнению с контрольной группой при острой гипоксии.

В заключении к этому разделу хотелось бы отметить, что в настоящее время исследования посвященные изучению возможности использования содержащих ПФУ жидкостей для адресной доставки лекарственных препаратов в легкие активно ведутся в странах Северной Америки, Европы и Юго-Восточной Азии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПФУ жидкостей в клинической практике при лечении тяжелой бронхолегочной патологии в настоящее время ограничивается использованием БАЛ при лечении острой дыхательной недостаточности, вызванной обструкцией нижних дыхательных путей. Большие надежды, связанные с использованием PLV при лечении РДС у взрослых, детей и новорожденных в настоящее время не оправдались. Существуют сложности и с внедрением TLV обусловленные с одной стороны надежностью аппаратного обеспечения метода, а с другой отсутствием концепции его применения при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. В плане повышения эффективности и расширения показаний к терапии с использованием метода TLV представляет интерес ее сочетание с воздействием физических факторов, таких как гипотермия и избыточное давление. По нашему мнению, это направление является наиболее перспективным в плане дальнейшего внедрения TLV в клиническую практику, также как и применение аэрозольных форм на основе перфторуглеродов. Не следует также забывать о методах адресной доставки лекарственных препаратов в легкие с использованием ПФУ жидкостей, которые активно разрабатываются, однако пока только в рамках доклинических исследований.

Представленная в настоящей работе классификация методов применения перфторуглеродов в медицине при лечении тяжелой бронхолегочной патологии является первой в своем роде, позволяющей не только систематизировать уже существующие методы экспериментальной терапии различных патологических состояний, но и определить перспективы дальнейшей их разработки и последующего внедрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

-
1. Clark Jr. L.C., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966; 152(3730): 1755–1756.
 2. Kylstra J.A., Nantz R., Crowe J. et al. Hydraulic compression of mice to 166 atmospheres. *Science*. 1967; 158(3802): 793–794.
 3. Lundgren C.E., Ornhaugen H.C. Heart rate and respiratory frequency in hydrostatically compressed, liquid-breathing mice. *Undersea Biomed. Res.* 1976; 3(4): 303–320.
 4. Gollan F., Clark Jr. L.C. Rapid decompression of mice breathing fluorocarbon liquid at 500 PSI. *Ala. J. Med. Sci.* 1967; 4(3): 336–337.
 5. Lynch P.R., Wilson J.S., Shaffer T.H., Cohen N. Decompression incidence in air- and liquid-breathing hamsters. *Undersea Biomed. Res.* 1983; 10(1): 1–10.
 6. Kaisers U., Max M., Schnabel R. et al. Partial liquid ventilation with FC 3280 in experimental lung injury: dose-dependent improvement of gas exchange and lung mechanics. *Appl.*

Cardiopulm. Pathophysiol. 1996; 7: 1–8.

7. Max M., Kuhlen R., Dembinski R., Rossaint R. Time-dependency of improvements in arterial oxygenation during partial liquid ventilation in experimental acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2000; 4(2): 114–119.

8. Hwang J.H., Kwon Y.S., Kang E.H. et al. Prone positioning improves oxygenation without adverse hemodynamic effects during partial liquid ventilation in a canine model of acute lung injury. *J. Intern. Med.* 2004; 19(4): 237–242.

9. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein S.D., Shaffer T.H. Liquid ventilation of preterm baby. *Lancet.* 1989; 2(8671): 1095.

10. Hirschl R.B. Liquid ventilation for neonatal respiratory failure. *Manual Neonatal Resp. Care.* 2016: 551–554.

11. Hirschl R.B., Pranicoff T., Wise C. et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1996; 275(5): 383–389.

12. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T. et al. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(8): 882–889.

13. Hill S.E. Perfluorocarbons: Knowledge gained from clinical trials. *Shock.* 2019; 52(1S Suppl 1): 60–64.

14. Kohlhauer M., Berdeaux A., Kerber R.E. et al. Liquid ventilation for the induction of ultrafast hypothermia in resuscitation sciences: a review. *Ther. Hypothermia Tempe. Manag.* 2016; 6(2): 63–70.

15. Mitsuno T., Ohyanagi H., Naito R. Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA) summary of 186 cases. *Ann. Surg.* 1982; 195(1): 60–69.

16. Spence R.K., McCoy S., Costabile J. et al: Fluosol DA-20 in the treatment of severe anemia: Randomized, controlled study of 46 patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18(11): 1227–1230.

17. Spahn D.R., Waschke K.F., Standl T. et al. European perflubron emulsion in non-cardiac surgery study group: Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: Results of a European phase 3 study. *Anesthesiology.* 2002; 97(6): 1338–1349.

18. Deuchar G.A., van Kralingen J.C., Work L.M. et al: Preclinical validation of the therapeutic potential of Glasgow oxygen level dependent (GOLD) technology: A theranostic for acute stroke. *Transl. Stroke Res.* 2019; 10(5): 583–595.

19. Lambert E., Gorantla V.S., Janjic J.M. Pharmaceutical design and development of perfluorocarbon nanocolloids for oxygen delivery in regenerative medicine. *Nanomedicine (Lond).* 2019; 14(20): 2697–2712.

20. Van Raemdonck D.E., Rega F.R., Neyrinck A.P. et al. Non-heart-beating donors. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 16(4): 309–321.
21. Inci I., Arni S., Iskender I. et al. Functional, metabolic and morphologic results of ex vivo donor lung perfusion with a perfluorocarbon-based oxygen carrier nanoemulsion in a large animal transplantation model. *Cells.* 2020; 9(11): 2501.
22. Roberts T.R., Harea G.T., Singha P. et al. Heparin-free extracorporeal life support using tethered liquid perfluorocarbon: A feasibility and efficacy study. *ASAIO J.* 2020; 66(7): 809–817.
23. Roberts T.R., Choi J.H., Wendorff D.S. et al. Tethered liquid perfluorocarbon coating for 72 hour heparin-free extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2021; 67(7): 798–808.
24. Gurunadh V.S., Banarji A., Patyal S. et al. Evaluation of vitreous substitutes in managing complicated vitreo-retinal surgeries. *Med. J. Armed Forces India.* 2010; 66(2): 125–128.
25. Boden K., Januschowski K., Szurman P. Heavy liquids as intraoperative instrument in retinal surgery. *Ophthalmologe.* 2019; 116(10): 930–939.
26. Georgalas I., Ladas I., Tservakis I. et al. Perfluorocarbon liquids in vitreoretinal surgery: a review of applications and toxicity. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2011; 30(4): 251–262.
27. Alapati D., Shaffer T.H. Administration of drugs/gene products to the respiratory system: A historical perspective of the use of inert liquids. *Front Physiol.* 2022; 13: 871–893.
28. Church J.T., Coughlin M.A., Perkins E.M. et al: The artificial placenta: Continued lung development during extracorporeal support in a preterm lamb model. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(10): 1896–1903.
29. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И., Деев А.А. Жизнь перфторуглеродной эмульсии. Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). Пущино. 1995: 5–32.
30. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: Current status. *Pediatr. Rev.* 1999; 20(12): E134–E142.
31. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation. *Semin. Perinatol.* 2000; 24(6): 396–405.
32. Davies M. Liquid ventilation. *J. Paediatr. Child Health.* 1999; 35(5): 434–437.
33. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark L.C. Jr. Liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14: 102– 109.
34. Degraeuwe P.L., Vos G.D., Blanco C.E. Perfluorochemical liquid ventilation: From the animal laboratory to the intensive care unit. *Int. J Artif. Organs.* 1995; 18(10): 674–683.
35. Hirschl R.B. Current experience with liquid ventilation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; 5(Suppl A): S339–S345.
36. Hirschl R.B., Croce M., Gore D. at al. Prospective, randomized, controlled pilot study of

partial liquid ventilation in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 165(6): 781–787.

37. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Annals of medicine.* 1997; 29(6): 509–517.

38. Biddle C. From bench to bedside: Partial liquid ventilation. *Curr. Rev Nurse Anesth.* 1997; 20: 121–128.

39. Kaisers U., Kelly K.P., Busch T. Liquid ventilation. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91(1): 143–151.

40. Wolfson M.R., Shaffer T.H. Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: Ventilation and beyond. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6(2): 117–127.

41. Valls I.S.A., Alvarez F.J., Gastiasoro E. Liquid ventilation: From experimental use to clinical application. *Biol. Neonate.* 2001; 80(Suppl 1): 29–33.

42. Hamilton M.C., Peek G.J., Dux A.E. Partial liquid ventilation. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(11): 1152–1156.

43. Voelker M.T., Laudi S., Henkelmann J., Bercker S. Extracorporeal membrane oxygenation and perfluorocarbon in a therapy refractory case of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 2022; 113(5): E355–E358.

44. Tawfic Q.A., Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Medical J.* 2011; 26(1): 4–9.

45. Thomas H.S., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: Current status. *Pediatr. Rev.* 1999; 20(12): 134–142.

46. Crystal R.G., Reynolds H.Y., Kalica A.R. Bronchoalveolar lavage. *Chest.* 1982; 90(1): 122–131.

47. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology. Task group on BAL. edited by: H. Klech and W. Pohl. *Eur. Aespir. J.* 1989; 2(6): 561–585.

48. Филиппов В.П., Черниченко Н.В. Бронхоскопия при заболеваниях легких (монография). Москва: БИНОМ, 2014.

49. Скажутина Л.Н., Рафибекова Е.М. Трахеобронхиальный и бронхоальвеолярный лаваж при бронхоскопии. Информационное письмо, 2018.

50. Бонитенко Е.Ю., Буров А.А., Васильев С.А. и др. Бронхоальвеолярный лаваж при лечении тяжелой бронхолегочной патологии у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы). *Неонатология.* 2023; 11(3): 60–69.

51. Richman P.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 1993; 21(5): 768–774.

52. Horvat C.M., Carcillo J.A., Dezfulian C. Liquid fluorocarbon lavage to clear thrombus from the distal airways after severe pulmonary hemorrhage requiring extracorporeal life support

(ECLS). *Resp. Med. Case Reports*. 2015; 15: 7–8.

53. Loer S.A., Kindgen-Milles D., Tarnow J. Partial liquid ventilation: effects of liquid volume and ventilatory settings on perfluorocarbon evaporation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(6): 1499–1504.

54. Hirschl R.B., Philip W.F., Glick L. et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 38(3): 283–289.

55. Shah M., Phillips M.R., Bryner B. et al. Effect of perflubron-induced lung growth on pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32(6): 583–590.

56. Verbrugge S.J.C., Lachmann B. Partial liquid ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(9): 1937–1939.

57. Baden H.P., Mellema J.D., Bratton, S.L. et al. High-frequency oscillatory ventilation with partial liquid ventilation in a model of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1997; 25(2): 299–302.

58. Mrozek J.D., Bing D.R., Meyers P.A. et al. High frequency oscillation versus conventional ventilation following surfactant administration and partial liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26(1): 21–29.

59. Smith K.M., Bing D.R., Meyers P.A. et al. Partial liquid ventilation: A comparison using conventional and high-frequency techniques in an animal model of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1997; 25(7): 1179–1186.

60. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В. и др. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2005; 2(Вып.1): 5–11.

61. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark Jr.L. State of the art review: liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14(2): 102–109.

62. Sarkar S., Paswan A., Prakas S. Liquid ventilation. *Anesth. Essays. Res.* 2014; 8(3): 277–282.

63. Hirschl R.B., Merz S.I., Montoya J.P. et al. Development and application of a simplified liquid ventilator. *Crit. Care Med.* 1995; 23(1): 157–163.

64. Avoine O., Bosse D., Beaudry B. et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit. Care. Med.* 2011; 39(5): 1097–1103.

65. Kohlhauser M., Boissady E., Lidouren F. et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine*. 2020; 52: 102365

66. Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Макаров А.Ф. и др. О возможности использования

жидкостного дыхания для профилактики декомпрессионных нарушений. Медицина труда и промышленная экология. 2022; 62(2): 91–100.

67. Hirschl R.B., Tooley R., Parent A. et al: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med. 1996; 24(6): 1001–1008.

68. De Abreu M.G., Queihas A.D., Spieth P. et al. Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid – induced lung injury. Anesthesiology. 2006; 104(2): 278–289.

69. Wang X., Zhang J., Li X. et al. Sustained improvement of gas exchange and lung mechanics by vaporized perfluorocarbon inhalation in piglet acute lung injury model. Clin. Respir. J. 2014; 8(2): 160–166.

70. Murgia X., Mielgo V., Valls-i-Soler A. et al. Aerosolized perfluorocarbon improves gas exchange and pulmonary mechanics in preterm lambs with severe respiratory distress syndrome. Pediatr. Res. 2012; 72(4): 393–399.

71. Zhao X.W., Zhang J.P., Wang X.G. et al. Effects of aerosolized perfluorocarbon on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in a swine model of acute respiratory distress syndrome. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2006; 29(2): 104–108.

72. Von der Hardt K., Schoof E., Kandler M.A. et al. Aerosolized perfluorocarbon suppresses early pulmonary inflammatory response in a surfactant-depleted piglet model. Pediatr. Res. 2002; 51(2): 177–182.

73. Cullen A.B., Cox C.A., Hipp S.J. et al. Intra-tracheal delivery strategy of gentamicin with partial liquid ventilation. Respir. Med. 1999; 93: 770–778.

74. Zelinka M.A., Wolfson M.R., Calligaro I. et al. A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation. Eur. J. Pediatr. 1997; 156(5): 401–404.

75. Franz A.R., Röhlke W., Franke R.P. et al. Pulmonary administration of perfluorodecaline–gentamicin and perfluorodecaline–vancomycin emulsions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164(9): 1595–1600.

76. Fuhrman B.P., Paczan P.R., DeFrancis M. Perfluorocarbon associated gas exchange. Crit. Care Med. 1991; 19(5): 712–722.

77. Kaushal A., McDonnell C.G., Davies M.W. Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2013: CD003845.

78. Overbeck M.C., Pranikoff T., Yadao C.M. et al. The efficacy of perfluorocarbon liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure. Crit. Care. Med. 1996; 24(7):

1208–1214.

79. Hirschl R.B., Tooley R., Parent A.C. et al. Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest*. 1995; 108(2): 500–508.

80. Hernan L.J., Fuhrman B.P., Kaiser R.E. et al. Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit. Care Med*. 1996; 24(3): 475–481.

81. Nesti F.D., Fuhrman B.P., Steinhorn D.M. et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration. *Crit. Care Med*. 1994; 22(9): 1445–1452.

82. Shaffer T.H., Tran N., Bhutani V.K., Sivieri E.M. Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation. *Pediatr. Res*. 1983; 17(8): 680–684.

83. Shaffer T.H., Lowe C.A., Bhutani V.K., Douglas P.R. Liquid ventilation: effects on pulmonary function in distressed meconium- stained lambs. *Pediatr. Res*. 1984; 18(1): 47–52.

84. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Deoras K.S. et al. Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates. *J. Appl. Physiol*. 1992; 72(3): 1024–1031.

85. Sekins K.M., Coalson J.J., de Lemos R.A. et al. Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate. Artificial cells, blood substitutes, and immobilization biotechnology. 1994; 22(4): 1381–1387.

86. Al-Rahmani A., Awad K., Miller T.F. et al. Effects of partial liquid ventilation with perfluorodecalin in the juvenile rabbit lung after saline injury. *Crit. Care Med*. 2000; 28(5): 1459–1464.

87. van Eeden S.F., Klut M.E., Leal M.A. et al. Partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury: light and transmission electron microscopy studies. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2000; 22(4): 441–150.

88. Cox C., Stavis R.L., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Long-term tidal liquid ventilation in premature lambs: physiologic, biochemical and histological correlates. *Biol. Neonate*. 2003; 84(3): 232–242.

89. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А. и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома (обзор литературы). *Медлайн.ру (Medline.ru)* 2022; 23: 515–555.

90. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М: Медицина; 2004.

91. Davies M.W., Stewart M.J., Souriel M. et al. Oxygenation is not improved by partial liquid high frequency ventilation using a high lung volume strategy. An experimental study. *Crit. Care Resusc*. 1999; 1(4): 339–343.

92. Pranikoff T., Gauger P.G., Hirschl R.B. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31(5): 613–618.
93. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubenstein S.D. et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(11): 761–767.
94. Gauger P.G., Pranikoff T., Schreiner R.J. et al. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1996; 24(1): 16–22.
95. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T. Liquid ventilation: Clinical experiences. *Biomed. Instrum. Technol.* 1999; 33(3): 253–259.
96. Fedora M., Nekvasil R., Seda M. et al. Partial liquid ventilation in the therapy of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Bratisl. Lek. Listy.* 1999; 100(9): 481–485.
97. Ricard J.D., Lemaire F. Liquid ventilation. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001; 7(1): 8–14.
98. Hirschl R.B., Croce M., Gore D. et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(6): 781–787
99. Eichenwald C., Dysart K., Zhang H., Fox W. Neonatal partial liquid ventilation for the treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews.* 2020; 21(4): E238–E248.
100. Galvin I.M., Steel A., Pinto R. et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013: CD003707
101. Nobuhara K.K., Fauza D.O., DiFiore J.W. et al. Continuous intrapulmonary distension with perfluorocarbon accelerates neonatal (but not adult) lung growth. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33(2): 292–298.
102. Nobuhara K.K., DiFiore J.W., Ibla J.C. et al. Insulin-like growth factor-I gene expression in three models of accelerated lung growth. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33(7): 1057–1060.
103. Hirschl R.B., Philip W.F., Glick L. et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(3): 283–289.
104. Walker G.M., Kasem K.F., O'Toole S.J. et al. Early perfluorodecalin lung distension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(1): 17–20.
105. Greenspan J.S., Fox W.W., Rubenstein S.D. et al. Philadelphia liquid ventilation consortium. Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. *Pediatrics.* 1997; 99(1): E2.
106. Dirkes S. Liquid ventilation: new frontiers in the treatment of ARDS. *Crit. Care Nurse.*

1996; 16(3): 53.

107. Angelova M., Nakazawa K., Yokoyama K., Makita K. Effects of partial liquid ventilation on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in rats. *Resuscitation*. 2004; 62(1): 89–96.

108. Woods C.M., Neslund G., Kornbrust E. et al. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278(5): L1008–L1017.

109. Cox C.A., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation: a comprehensive overview. *Neonatal Network*. 1995; 15(3): 31–43.

110. Hirschl R.B., Merz S.I., Parent A. et al. Development of a simplified liquid ventilator. *Crit. Care Med*. 1995; 23(1): 157–163.

111. Koen P.A., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Fluorocarbon ventilation: Maximal expiratory flows and CO₂ elimination. *Pediatr. Res*. 1988; 24(3): 291–296.

112. Bagnoli P., Tredici S., Seetharamaiah R. et al. Effect of repeated induced airway collapse during total liquid ventilation. *ASAIO J*. 2007; 53(5): 549–555.

113. Bagnoli P., Acocella F., Di Giancamillo M. et al. Finite element analysis of the mechanical behavior of preterm lamb tracheal bifurcation during total liquid ventilation. *J. Biomech*. 2013; 46(3): 462–469.

114. Tawfic Q.A., Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Medical J*. 2011; 26(1): 4–9.

115. Foust R.III., Tran N.N., Cox C. et al. Liquid assisted ventilation: An alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury. *Pediatr. Pulmonol*. 1996; 21(5): 316–322.

116. Hurst J.M., Branson R.D. Liquid breathing – partial liquid ventilation. *Respir. Care*. 1996; 41: 416–421.

117. Deatherage L., Biddle C. Liquid ventilation innovations in ventilator management. *AANA J*. 1998; 66(2): 161–168.

118. Tutuncu A.S., Faithfull N.S., Lachmann B. Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1993; 148(3): 785–792.

119. Smith K.M., Mrozek J.D., Simonton S.C. et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: Gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med*. 1997; 25(11): 1888–1897.

120. Leach C.L., Fuhrman B.P., Morin F.C.III., Rath M.G. Perfluorocarbon associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study. *Crit. Care. Med*. 1993; 21(9): 1270–1278.

121. Leach C.L., Holm B., Morin F.C.III. et al. Partial liquid ventilation in premature lambs

with respiratory distress syndrome: Efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J. Pediatr.* 1995; 126(3): 412–420.

122. Curtis S.E., Tilden S.J., Bradley W.E., Cain S.M. Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 361: 449–456.

123. Curtis S.E., Peek J.T. Effects of progressive intratracheal administration of perflubron during conventional gas ventilation in anesthetized dogs with oleic acid lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 345: 51–58.

124. Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Родченкова П.В., Муравская М.П., Ткачук Ю.В., Каниболоцкий А.А., Кочоян А.Л. Жидкостная респираторная десатурация – новый метод профилактики декомпрессионной болезни. *Медицина труда и промышленная экология.* 2023; 63(1): 4–17.

125. Bleyl J.U., Ragaller M., Tschö U. et al. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1999; 91(2): 461–469.

126. Kandler M.A., von der Hardt K., Schoof E. et al. Persistent improvement of gas exchange and lung mechanics by aerosolized perfluorocarbon. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(1): 31–35.

127. Ragaller M., Bley I.J., Tschö U. et al. Effects of inhalation of perfluorocarbon aerosol on oxygenation and pulmonary function compared to PGI₂ inhalation in a sheep model of oleic acid-induced lung injury. *Intensive Care Med.* 2001; 27(5): 889–897.

128. Meinhardt J.P., Schmittner M., Herrmann P. et al. Comparison of different inhalational perfluorocarbons in a rabbit model of acute lung injury. *ASAIO J.* 2005; 51(1): 85–91.

129. Kandler M.A., von der Hardt K., Gericke N. et al. Dose response to aerosolized perflubron in a neonatal swine model of lung injury. *Pediatr. Res.* 2004; 56(2): 191–197.

130. Kelly K.P., Stenson B.J., Drummond G.B. Randomised comparison of partial liquid ventilation, nebulised perfluorocarbon, porcine surfactant, artificial surfactant, and combined treatments on oxygenation, lung mechanics, and survival in rabbits after saline lung lavage. *Intensive Care Med.* 2000; 26(10): 1523–1530.

131. Rüdiger M., Gregor T., Burkhardt W. et al. Perfluorocarbon species and nebulizer type influence aerosolization rate and particle size of perfluorocarbon aerosol. *J. Crit. Care.* 2004; 19(1): 42–47.

132. Murgia X., Gastiasoro E., Mielgo V. et al. Surfactant and perfluorocarbon aerosolization by means of inhalation catheters for the treatment of respiratory distress syndrome: an in vitro study. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011; 24(2): 81–87.

133. Lehmler H.J. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4(3): 247–262.
134. Alapati D., Shaffer T.H. Administration of Drugs/Gene Products to the Respiratory System: A Historical Perspective of the Use of Inert Liquids. *Front Physiol.* 2022; 13: 871–893.
135. Chappell S.E., Wolfson M.R., Shaffer T.H. A comparison of surfactant delivery with conventional mechanical ventilation and partial liquid ventilation in meconium aspiration injury. *Respir. Med.* 2001; 95(7): 612–617.
136. Geller D.E., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011; 24(4): 175–182.
137. Smith D.J., Gambone L.M., Tarara T. et al. Liquid dose pulmonary instillation of gentamicin PulmoSpheres formulations: tissue distribution and pharmacokinetics in rabbits. *Pharmaceutical research.* 2001; 18(11): 1556–1561.
138. Fox W.W., Weis C.M., Cox C. et al. Pulmonary administration of gentamicin during liquid ventilation in a newborn lamb lung injury model. *Pediatrics.* 1997; 100(5): E5.
139. Jeng M.J., Lee Y.S., Soong W.J. Effects of perfluorochemicals for intrapulmonary vancomycin administration and partial liquid ventilation in an animal model of meconium-injured lungs. *Acta Paediatr. Taiwan.* 2007; 48(6): 309–316.
140. Nakazawa K., Uchida T., Matsuzawa Y. et al. Treatment of pulmonary hypertension and hypoxia due to oleic acid induced lung injury with intratracheal prostaglandin E1 during partial liquid ventilation. *Anesthesiology.* 1998; 89(3): 686–692.
141. Courrier H.M., Pons F., Lessinger J.M. et al. In vivo evaluation of a reverse water-in-fluorocarbon emulsion stabilized with a semifluorinated amphiphile as a drug delivery system through the pulmonary route. *Int. J. Pharm.* 2004; 282(1–2): 131–140.
142. Fabiilli M.L., Lee J.A., Kripfgans O.D., Carson P.L., Fowlkes J.B. Delivery of water-soluble drugs using acoustically triggered perfluorocarbon double emulsions. *Pharm. Res.* 2010; 27(12): 2753–2765.
143. Sadtler V.M., Krafft M.P., Riess J.G. Achieving Stable, Reverse Water-in-Fluorocarbon Emulsions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996; 35: 976–1978.
144. Ferguson S.K., Pak D.I., Hopkins J.L. et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases. *Drug Deliv.* 2019; 26(1): 147–157.