

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
КИСЛОРОДА И ПРЕДНИЗОЛОНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКОГО
ОТЁКА ЛЁГКИХ, ВЫЗВАННОГО ИНТОКСИКАЦИЕЙ ПРОДУКТАМИ
ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ НИТРОЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

Шаповалов И.Д., Ярошенко Д.М., Лопатько В.С., Толкач П.Г., Язенок А.В.

*ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства
обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. *Актуальность.* Современные подходы к лечению отравлений пороховыми газами направлены на коррекцию гемической и дыхательной гипоксии, для этих целей используют кислород и глюкокортикоиды. Для моделирования патологических процессов, возникающих в организме при воздействии пороховых газов, может быть использована экспериментальная модель интоксикации продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы.

Цель. В эксперименте оценить эффективность применения кислорода и преднизолонa для коррекции токсического отёка лёгких у лабораторных животных при интоксикации продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы.

Материалы и методы. Моделировали интоксикацию мышей продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5HLC₅₀). Непосредственно после воздействия проводили однократную нормобарическую оксигенацию (FiO₂–0,3 и 0,9) в течение 30 мин. Непосредственно после воздействия мышам вводили преднизолон в дозе 5 и 160 мг/кг однократно. Оценивали выживаемость, среднюю продолжительность жизни мышей, легочной коэффициент через 3 и 6 ч после воздействия, гистологические изменения в тканях лёгких, полученных через 6 ч после воздействия.

Результаты. Интоксикация мышей продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5HLC₅₀) приводила к формированию токсического отёка лёгких через 6 ч после воздействия. Выживаемость мышей, получавших кислород (FiO₂–0,3, 25±13 % и FiO₂–0,9, 17±11 %) была ниже (p>0,05) по сравнению с животными, не получавшими лечение (33±15 %). Выявили снижение (p<0,05) средней продолжительность жизни (3,6 [3,1; 4,4] ч) у мышей получавших кислород

(FiO_2 –0,9) по сравнению с животными, не получавшими лечение (7,5 [6,7; 8,4] ч). Через 6 ч после воздействия легочной коэффициент мышей, которым проводили кислородотерапию (FiO_2 –0,9) был выше ($p < 0,05$; 32,6 [30,7; 34,8]) по сравнению с животными, не получавшими лечение (23,2 [21,6; 24,4]). Применение преднизолона в исследуемых режимах не приводило к увеличению выживаемости, средней продолжительности жизни и снижению легочного коэффициента по сравнению с животными, не получавшими лечение.

Заключение. Применение преднизолона (5 и 160 мг/кг однократно непосредственно после воздействия) не способствует коррекции токсического отёка лёгких, вызванного интоксикацией продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5 HLC_{50}). Применение кислорода (однократная нормобарическая оксигенация (FiO_2 –0,9), непосредственно после воздействия в течение 30 мин) усугубляет течение токсического отёка лёгких. Применение кислорода в высоких концентрациях непосредственно после отравления пороховыми газами должно быть обоснованным и выполняться только при наличии явных признаков гипоксии.

Ключевые слова: преднизолон, кислород, лечение, пороховые газы, продукты термодеструкции нитроцеллюлозы, токсический отек легких.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OXYGEN AND PREDNISOLONE FOR THE CORRECTION OF TOXIC PULMONARY EDEMA CAUSED BY INTOXICATION BY THERMAL-DESTRUCTION PRODUCTS OF NITROCELLULOSE

Shapovalov I.D., Yaroshenko D.M., Lopat'ko V.S., Tolkach P.G., Yazenok A.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Summary. Relevance. Modern approaches to the treatment of powder gas poisoning are aimed at correcting hemic and respiratory hypoxia; oxygen and glucocorticoids are used for these purposes. To simulate the pathological processes that occur in the body when exposed to powder gases, an experimental model of intoxication with products of thermal destruction of nitrocellulose can be used.

Target. In an experiment, to evaluate the effectiveness of the use of oxygen and prednisolone in laboratory animals for the correction of toxic pulmonary edema during intoxication with thermal destruction products of nitrocellulose.

Materials and methods. Intoxication of mice with products of thermal destruction of nitrocellulose (1.5HLC50) was modeled. Immediately after exposure, a single normobaric oxygenation (FiO_2 –0.3 and 0.9) was performed for 30 min. Immediately after exposure, mice were administered prednisolone at a dose of 5 and 160 mg/kg as a single dose. Survival, the average lifespan of mice, lung coefficient 3 and 6 h after exposure, and histological changes in lung tissues obtained 6 h after exposure were assessed.

Results. Intoxication of mice with thermal degradation products of nitrocellulose (1.5HLC50) led to the formation of toxic pulmonary edema 6 hours after exposure. Survival of mice treated with oxygen (FiO_2 -0.3, $25 \pm 13\%$ and FiO_2 -0.9, $17 \pm 11\%$) was lower ($p > 0.05$) compared to untreated animals ($33 \pm 15\%$). We found a decrease ($p < 0.05$) in the average lifespan (3.6 [3.1; 4.4] hours) in mice treated with oxygen (FiO_2 –0.9) compared to animals that did not receive treatment (7.5 [6.7; 8.4] h). At 6 h post-exposure, the pulmonary quotient of oxygen-treated mice (FiO_2 -0.9) was higher ($p < 0.05$; 32.6 [30.7; 34.8]) compared to untreated animals (23.2 [21.6; 24.4]). The use of prednisolone in the studied regimens did not lead to an increase in survival, average life expectancy and a decrease in pulmonary coefficient compared to animals that did not receive treatment.

Conclusion. The use of prednisolone (5 and 160 mg/kg once immediately after exposure) does not contribute to the correction of toxic pulmonary edema caused by intoxication with thermal destruction products of nitrocellulose (1.5 HLC50). The use of oxygen (single normobaric oxygenation (FiO_2 –0.9), immediately after exposure for 30 min) aggravates the course of toxic pulmonary edema. The use of oxygen in high concentrations immediately after poisoning with powder gases should be justified and performed only if there are clear signs of hypoxia.

Key words: prednisolone, oxygen, treatment, powder gases, thermal destruction products of nitrocellulose, toxic pulmonary edema.

Актуальность. Проблема отравления пороховыми газами весьма актуальна в наши дни, что связано со значительным числом как локальных, так и глобальных

вооружённых конфликтов, в которых применяют современные виды оружия, использующие кинетическую энергию продуктов термического разложения порохового заряда. Пороховые заряды производят из бездымного или пироксилинового пороха, изготавливаемого на основе нитроцеллюлозы, поэтому состав пороховых газов схож с продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы [1]. Под пороховыми газами следует рассматривать продукты термического разложения взрывчатых веществ, представляющих собой газовоздушную смесь, содержащую оксиды азота, монооксид углерода и диоксид углерода [2].

При острой интоксикации пороховыми газами происходят нарушения структуры и функции дыхательной системы (вплоть до формирования токсического отёка лёгких), обусловленные воздействием оксидов азота, и изменения транспортной функции крови, вследствие образования дериватов гемоглобина (карбоксигемоглобин и метгемоглобин) [1, 3].

Согласно данным литературы, лечение отравлений пороховыми газами проводят по общим принципам оказания медицинской помощи поражённым продуктами горения. Для проведения этиотропной терапии используют кислород и цинка бисвинилимидазола диацетат [2]. В свою очередь медицинская помощь при формировании токсического отёка лёгких, в том числе, вызванного интоксикацией диоксидом азота, заключается в наиболее раннем проведении оксигенотерапии увлажнённым кислородом и применении глюкокортикоидов (преднизолон) [2, 4].

Применение кислорода направлено на увеличение скорости диссоциации карбоксигемоглобина и купирование гемической гипоксии, вызванной воздействием монооксида углерода, входящего в состав пороховых газов [2, 5]. Однако применение газовой смеси с высоким содержанием кислорода может привести к манифестации свободно-радикальных процессов в тканях лёгких, вызванных диоксидом азота, входящим в состав пороховых газов, и усугубить течение интоксикации [6, 7].

В литературе приведены данные об эффективности применения глюкокортикоидов для лечения отёка лёгких не токсического генеза [8]. Например, G.U. Meduri et al. (1998) рекомендуют лечебное применение глюкокортикоидов в пульс-дозах, объясняя протективный эффект их влиянием на сосудистую

проницаемость и неспецифическими противовоспалительными механизмами [9]. В работе В.Ю. Мареева и др. (2020) показана высокая эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами у больных с короновиральной пневмонией (COVID-19) [10]. В обзоре E. Kupermins et al. (2023) продемонстрирована эффективность использования глюкокортикоидов, как в обычных, так и в пульс-дозах, для лечения острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного септическим шоком и вирусом SARS-CoV-2 [11]. С другой стороны, внутривенное введение глюкокортикоидов было исключено из международных рекомендаций по терапии острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного прямым поражающим действием ещё в 2009 году [12]. Таким образом, данные литературы об эффективности применения глюкокортикоидов при поражении лёгких противоречивы.

Исходя из проанализированных данных литературы, представляется целесообразным на модели токсического отёка лёгких, вызванного интоксикацией продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы, оценить эффективность лечебного применения кислорода и преднизолона.

Цель исследования. В эксперименте оценить эффективность применения кислорода и преднизолона у лабораторных животных для коррекции токсического отёка лёгких, вызванного интоксикацией продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на белых мышах-самцах. В работе руководствовались требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, а также по гуманному отношению к ним [13]. Животных подразделили на группы (n=12 в группе): контроль-1 и контроль-2 (животные находились в ингаляционной камере и дышали атмосферным воздухом в течение 15 мин); интоксикация-1 и интоксикация-2 (животных подвергали воздействию продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5HLC₅₀)); лечение-1 (животным после воздействия выполняли кислородотерапию (FiO₂ – 0,3)), лечение-2 (животным после воздействия выполняли кислородотерапию (FiO₂ –

0,9)); лечение-3 (животным после воздействия вводили преднизолон в дозе 5 мг/кг) и лечение-4 (животным после воздействия вводили преднизолон в дозе 160 мг/кг).

Нитроцеллюлозу получали *ex tempore*. В качестве токсикометрического параметра использовали показатель токсичности продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (HL_{C50}). В ингаляционной камере объёмом 0,25 м³ моделировали статическую ингаляционную интоксикацию мышей продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы. Через 5 мин после начала воздействия в ингаляционной камере измеряли концентрацию диоксида азота, монооксида углерода, диоксида углерода и кислорода при помощи газоанализаторов PortaSens II (ATI, США) и Автотест-02.02 (Мета, Россия). Концентрацию карбоксигемоглобина в крови определяли непосредственно после окончания воздействия при помощи портативного анализатора фракций гемоглобина Полигем (Техномедика, Россия).

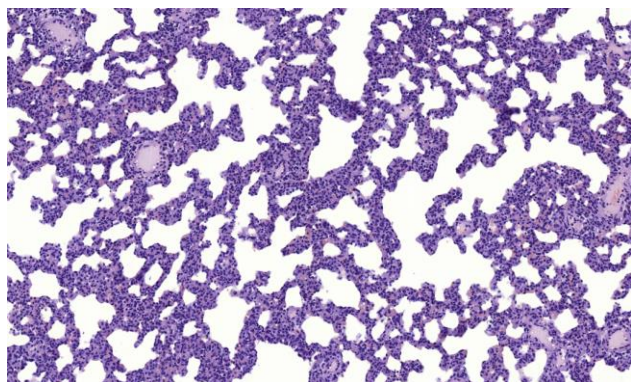
Нормобарическую оксигенотерапию выполняли однократно непосредственно после окончания воздействия продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы. Содержание кислорода составило 30 % ($FiO_2 - 0,3$) и 90 % ($FiO_2 - 0,9$). Преднизолон вводили мышам внутрибрюшинно однократно непосредственно после окончания воздействия в дозе 5 и 160 мг/кг.

Определяли выживаемость лабораторных животных, среднюю продолжительность жизни. Через 3 и 6 ч после воздействия животных исследуемых групп выводили из эксперимента, определяли легочной коэффициент. Из лёгких животных групп интоксикация-1 и интоксикация-2, полученных через 6 ч после воздействия, готовили гистологические препараты, проводили микроскопическое исследование, определяли качественные изменения в тканях лёгких, выполняли фоторегистрацию.

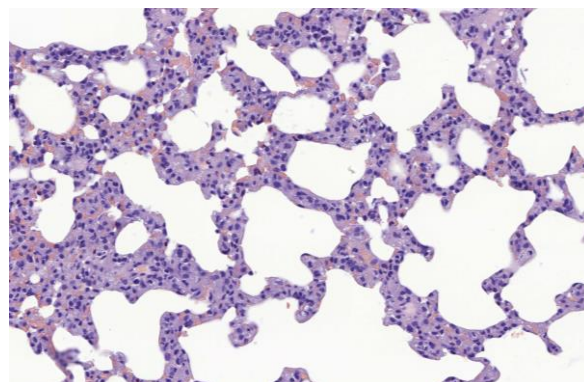
Полученные экспериментальные данные выражали в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). При описании выживаемости использовали среднее значение и стандартную ошибку среднего ($X \pm m_x$). Для сравнения двух и более независимых групп использовали критерий Краскела-Уолиса и критерий Ньюмана-Кейлса для выполнения множественных попарных сравнений, о значимости различий между группами судили при $p < 0,05$.

Основные результаты исследования. В предварительной серии экспериментов было установлено, что HL_{C50} продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы у мышей составляет $12,4 \pm 1,8$ г/м³. Лабораторных животных подвергали интоксикации продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы в концентрации соответствующей $1,5 HL_{C50}$. Через 5 мин после начала термодеструкции навески нитроцеллюлозы в ингаляционной камере определили диоксид азота в концентрации $0,55 [0,52; 0,57]$ г/м³, монооксид углерода - $1,2 [1,1; 1,3]$ г/м³, диоксид углерода - $3,8 [3,6; 4,1]$ г/м³, содержание кислорода не снижалось менее 20,3 %. Концентрация карбоксигемоглобина в крови мышей после окончания воздействия составила $24,3 [22,8; 27,9]$ %.

При проведении микроскопического исследования в тканях лёгких мышей, полученных через 6 ч после воздействия продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (группы интоксикация-1 и интоксикация-2), определили утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие сосудов, пропитывание интерстициальной ткани нейтрофилами. В полостях альвеол выявили гомогенное содержимое, единичные нейтрофилы и эритроциты (Рисунок 1).



Контроль-1



контроль-2

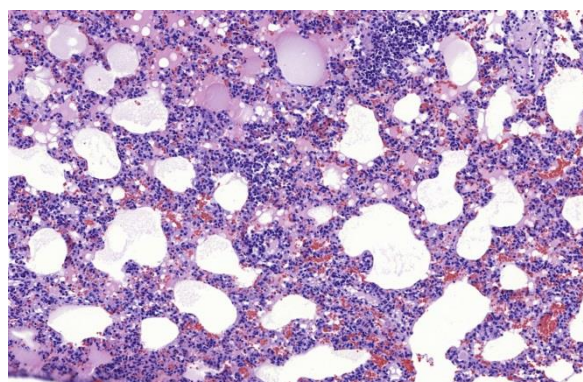
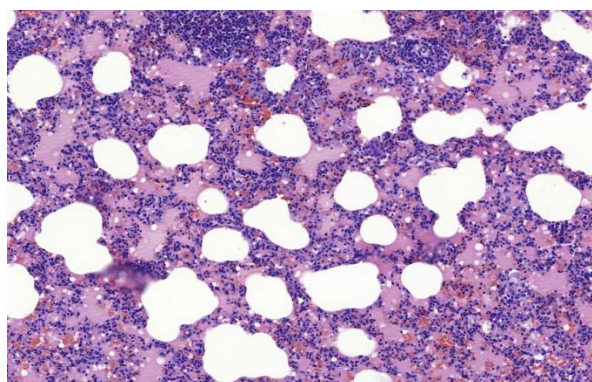


Рисунок 1 - Гистологические изменения в тканях лёгких мышей

(группа интоксикация-1 и интоксикация-2), через 6 ч после воздействия продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5 HLC₅₀), окраска – гематоксилин и эозин, ув. объектива × 40

Лечение лабораторных животных выполняли путём проведения нормобарической оксигенации и внутривентрального введения преднизолона.

Установили, что выживаемость мышей получавших кислород (FiO₂ – 0,3 и 0,9) была ниже (p>0,05) по сравнению с животными группы интоксикация-1. Лечебное применение преднизолона (в дозах 5 и 160 мг/кг) не способствовало увеличению выживаемости мышей по сравнению с животными группы интоксикация-2 (Таблица 1).

Таблица 1.

Выживаемость мышей после воздействия продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5HLC₅₀) на фоне применения кислорода и преднизолона, % (X±s_x)

Группа	n	N	Выживаемость
Интоксикация-1	4	12	33±15
Лечение-1 (FiO ₂ – 0,3)	3	12	25±13
Лечение-2 (FiO ₂ – 0,9)	2	12	17±11
Интоксикация-2	4	12	33±15
Лечение-3 (преднизолон 5 мг/кг)	5	12	42±15
Лечение-4 (преднизолон 160 мг/кг)	4	12	33±15
Примечания: n – количество выживших животных; N – количество животных в группе; FiO ₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе			

У лабораторных животных исследуемых групп оценивали среднюю продолжительность жизни. Установили, что проведение нормобарической оксигенации (FiO₂ – 0,9, группа лечение-2) приводило к снижению (p<0,05) средней продолжительности жизни мышей по сравнению с животными группы

интоксикация-1. Лечебное применение преднизолона в исследуемых дозах не способствовало увеличению средней продолжительности мышей, по сравнению с животными группы интоксикация-2 (Рисунок 2).

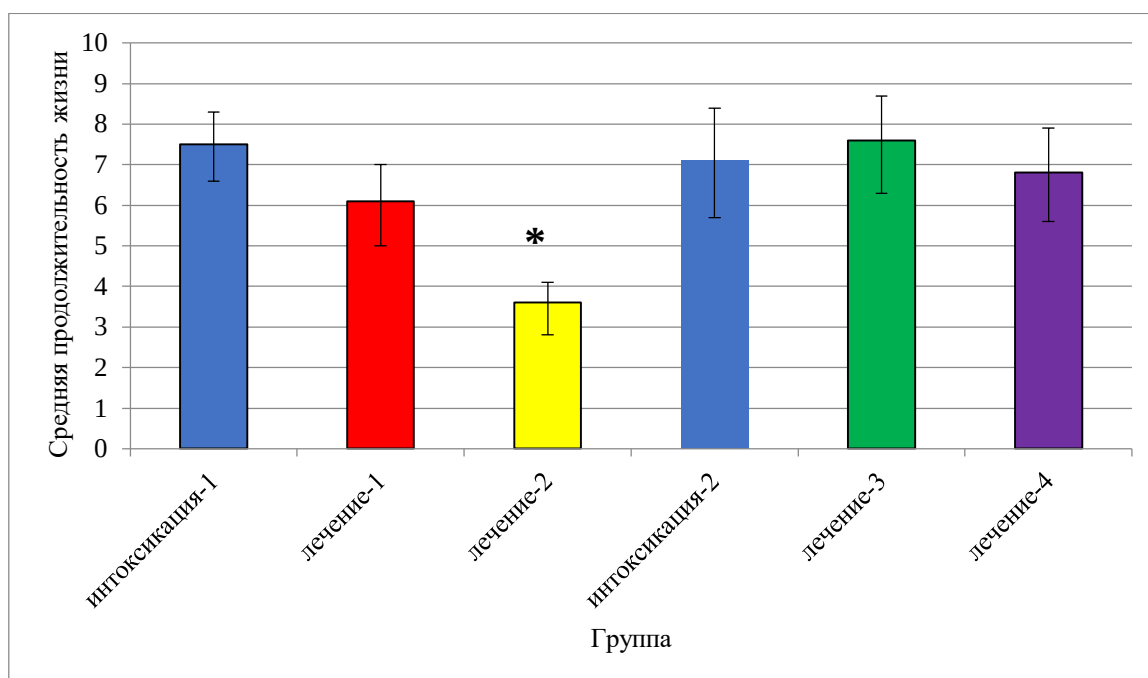


Рисунок 2 - Средняя продолжительность мышей, подвергшихся воздействию продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5 HLC₅₀) на фоне лечебного применения кислорода и преднизолона, ч (Me [Q₁;Q₃])

Примечания: лечение-1 – кислород 30 % (FiO₂ – 0,3); лечение-2 – кислород 90 % (FiO₂ – 0,9); лечение-3 – преднизолон (5 мг/кг); лечение-4 – преднизолон (160 мг/кг); * – различия значимы по сравнению с группой интоксикация-1, p<0,05

В отдельной серии экспериментов у мышей исследуемых групп через 3 и 6 ч после воздействия определяли легочной коэффициент. Уже через 3 ч после воздействия легочной коэффициент животных, подвергшихся интоксикации был выше по сравнению с контролем. Определили увеличение (p<0,05) легочного коэффициента мышей, получавших в качестве лечения кислород (FiO₂ – 0,9, группа лечение-2) по сравнению с животными группы интоксикация-1, через 6 ч после воздействия (Рисунок 3).

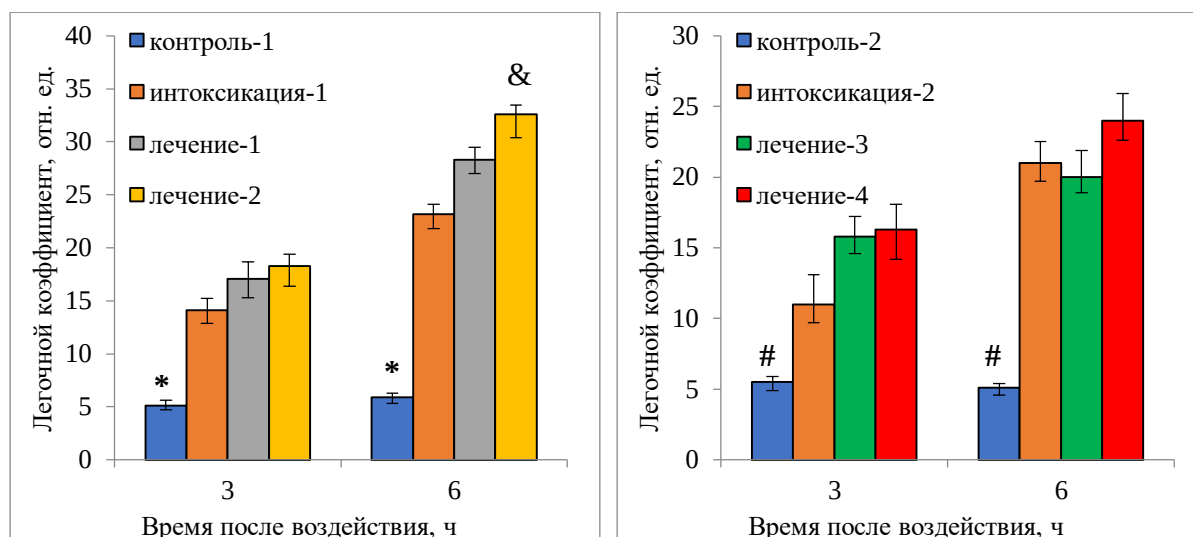


Рисунок 3 – Легочной коэффициент мышей, подвергшихся воздействию продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5 HLC₅₀) на фоне лечебного применения кислорода и преднизолона, отн.ед. (Me [Q₁;Q₃])

Примечания: лечение-1 – кислород 30 % (FiO₂ – 0,3); лечение-2 – кислород 90 % (FiO₂ – 0,9); лечение-3 – преднизолон (5 мг/кг); лечение-4 – преднизолон (160 мг/кг); * – различия значимы по сравнению с группой интоксикация-1, лечение-1, лечение-2, p<0,05; # – различия значимы по сравнению с группой интоксикация-2, лечение-3, лечение-4 p<0,05; & – различия значимы по сравнению с группой интоксикация-1 (6 ч), p<0,05

Обсуждение. Состав пороховых газов схож с составом продуктов термического разложения нитроцеллюлозы [1]. Поэтому для воспроизведения патологических процессов, формируемых в организме при интоксикации пороховыми газами, может быть использована экспериментальная модель интоксикации лабораторных животных продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы.

Мышей подвергли воздействию продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы в концентрации 1,5 HLC₅₀. Содержание карбоксигемоглобина в крови соответствовало лёгкой степени интоксикации монооксидом углерода [3]. У мышей уже через 3 ч после воздействия определили нарушения со стороны дыхательной системы, проявляющиеся в нарастании легочного коэффициента.

Выявленные изменения в тканях лёгких, полученных через 6 ч после воздействия, характерны для альвеолярной фазы токсического отёка лёгких. Таким образом, тяжесть состояния мышей, подвергшихся интоксикации, в первую очередь обусловлена дыхательной гипоксией, вызванной воздействием диоксида азота, входящего в состав продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы.

В качестве подхода к лечению оценивали эффективность проведения нормобарической оксигенации с различной фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2 – 0,3 и 0,9). Установили, что применение 30 % газовой смеси (FiO_2 – 0,3) непосредственно после воздействия не приводило к нормализации состояния животных. В свою очередь применение 90 % кислорода (FiO_2 – 0,9) способствовало снижению выживаемости и уменьшению ($p < 0,05$) средней продолжительности жизни по сравнению с животными группы интоксикация-1. Определили увеличение ($p < 0,05$) легочного коэффициента через 6 ч после воздействия по сравнению с животными группы интоксикация-1.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об усугублении проявлений токсического отёка лёгких у мышей на фоне лечебного применения кислорода (FiO_2 – 0,9). По-видимому, высокое содержания кислорода в составе вдыхаемой газовой смеси, приводит к усилению свободно-радикальных процессов в тканях лёгких, инициированных диоксидом азота, входящим в состав продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы [6, 14].

С учётом успешного применения глюкокортикоидов для терапии поражения лёгких не токсического генеза [8, 9, 10, 11] оценили эффективность лечебного применения преднизолона на данной экспериментальной модели. Расчёт дозы преднизолона для проведения обычной терапии и пульс-терапии животным, подвергшимся воздействию продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы, проводили с учётом соотношения между массой тела и площадью поверхности тела человека и экспериментальных животных [15]. Установили, что однократное применение преднизолона в дозах 5 и 160 мг/кг (пульс-терапия) не приводило к нормализации структуры дыхательной системы и увеличению выживаемости животных. Это может быть связано с тем, что клеточные механизмы действия преднизолона, реализуемые через изменение экспрессии мРНК, не успевают

реализовать свой эффект на фоне стремительного токсического процесса в лёгких, инициируемого диоксидом азота, входящих в состав продуктов термодеструкции нитроцеллюлозы.

Заключение. В выполненном экспериментальном исследовании продемонстрировано, что применение преднизолона (в заданных условиях) не способствовало коррекции токсического отёка лёгких, вызванного интоксикацией продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы (1,5 HLC₅₀). В заданных условиях применение кислорода (FiO₂-0,9) усугубляло течение интоксикации. Таким образом, применение кислорода в высоких концентрациях непосредственно после воздействия пороховых газов должно быть обоснованным и выполняться только при наличии явных признаков гипоксии.

Для проведения патогенетической терапии отравления продуктами термодеструкции нитроцеллюлозы целесообразно оценить эффективность применения средств, обладающих антиоксидантными механизмами действия.

Список литературы

1. Ткачишин В.С., Фоменко К.С. Влияние пороховых газов на организм человека. *Медицина неотложных состояний*. 2016;6:121-131.
2. Крюков Е.В. ред. *Военно-полевая терапия: национальное руководство*: 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
3. Тиунов Л.А., Кустов В.В. *Токсикология окиси углерода*. М.: Медицина; 1980.
4. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у поражённых отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах оказания медицинской эвакуации / *ГНИИИ ВМ МО РФ*. – СПб, 2016.
5. Чумаков А.В., Черкашин Д.В., Чмырев И.В., Чумаков В.В. и др. Особенности лечебно-диагностического подхода и эвакуационная тактика при термических поражениях на военно-морском флоте. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(2):3-16.

6. Тиунов Л.А., Головенко Н.Я., Галкин Б.Н., Баринов В.А. Биохимические механизмы токсичности оксидов азота. *Успехи современной биологии*. 1991;111(5):738-750.
7. Шербашов К.А., Башарин В.А., Марышева В.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отёке лёгких, вызванном оксидом азота (IV). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(2):65-68.
8. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения лёгких. *Пульмонология*. 2007;1:5-11.
9. Meduri GU, Headley AS, Golden E. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in resolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;283(2):159-165.
10. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией, вызванной COVID-19, системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29.
11. Kuperminc E., Heming N., Carlos M., Annane D. Corticosteroids in ARDS. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9): 3340.
12. Marco Tubaro P, Vranckx S.P., Vrints C. The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care (2 ed.). Chapter 64. Acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Oxford University press*. 2015:800.
13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. Санкт-Петербург: Rus-LASA, 2012.
14. Плужников Н.Н., Тяптин А.А., Лупачев Ю.А., Земляной А.В. и др. Состояние антиоксидантной системы крови и легких крыс при токсическом отеке легких. *Вопросы медицинской химии*. 2000;46(6):564-573.
15. Гуськова Т.А. *Токсикология лекарственных средств*. М.: Издательский дом «Русский врач»; 2003.

References

1. Tkachishin V.S., Fomenko K.S. The influence of powder gases on the human body. *Emergency medicine*. 2016;6:121-131.
2. Kryukov E.V. ed. *Military field therapy: national leadership*: 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media; 2023.
3. Tiunov L.A., Kustov V.V. *Toxicology of carbon monoxide*. M.: Medicine; 1980.
4. Methodological recommendations for the treatment of respiratory failure in those affected by poisonous and highly toxic substances at the stages of medical evacuation / GNIIM VM RF Ministry of Defense. – St. Petersburg, 2016.
5. Chumakov A.V., Cherkashin D.V., Chmyrev I.V., Chumakov V.V. et al. Features of the diagnostic and treatment approach and evacuation tactics for thermal injuries in the navy. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(2):3-16.
6. Tiunov L.A., Golovenko N.Ya., Galkin B.N., Barinov V.A. Biochemical mechanisms of nitrogen oxide toxicity. *Advances in modern biology*. 1991;111(5):738-750.
7. Sherbashov K.A., Basharin V.A., Marysheva V.V. et al. Experimental assessment of the effectiveness of antihypoxants in toxic pulmonary edema caused by nitric oxide (IV). *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(2):65-68.
8. Chuchalin A.G.. Acute lung injury syndrome. *Pulmonology*. 2007;1:5-11.
9. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in resolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;283(2):159-165.
10. Mareev V.Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T. et al. Pulse therapy with steroid hormones for patients with coronavirus pneumonia caused by COVID-19, systemic inflammation and the risk of venous thrombosis and thromboembolism (PUTNIK study). *Cardiology*. 2020;60(6):15–29.
11. Kuperminc E., Heming N., Carlos M., Annane D. Corticosteroids in ARDS. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9): 3340.
12. Marco Tubaro P., Vranckx S.P., Vrints C. The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care (2 ed.). Chapter 64. Acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Oxford University press*. 2015:800.

13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council for the Protection of Animals Used for Scientific Purposes NP association of specialists in working with laboratory animals. St. Petersburg: Rus-LASA, 2012.

14. Pluzhnikov N.N., Tyaptin A.A., Lupachev Yu.A., Zemlyanoy A.V. et al. The state of the antioxidant system of the blood and lungs of rats with toxic pulmonary edema. *Questions of medicinal chemistry*. 2000;46(6):564-573.

15. Guskova T.A. *Toxicology of Medicines*. M.: Publishing House «Russian Doctor»; 2003.