ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
 "EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY"
 Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Наукові статті / Research Articles
 ECPB 2021, 3/4(93): 39–47

УДК [616.233+616.24-002-003]-089.816

Моделювання експериментальної бронхопневмонії з фіброзом легень

Д. С. ЗЯБЛИЦЕВ, П. Ю. ПЕНСЬКИЙ, М. Л. ЛИТВИНЕЦЬ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

E-mail: denis898@ukr.net

Резюме. На даний час існує нагальна потреба в створенні доступної експериментальної моделі для відтворення основних патогенетичних механізмів COVID-асоційованого ушкодження легень. Мета роботи – розробити модель експериментальної гострої бронхопневмонії з розвитком фіброзу легень. Групі лабораторних щурів лінії Вістар ($n = 20$) з повним дотриманням біоетичних норм під тіопенталовим знеболюванням було проведено оперативне втручання з уведенням у трахею стерильної капронової нитки довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм на глибину 2,5 см. У контрольну групу увійшло 5 тварин. Упродовж 28 діб тварин спостерігали, робили патоморфологічні, цитологічні, гематологічні та мікроскопічні дослідження. Протягом спостереження нарастали ціаноз, дихання утруднювалося з активним залученням дихальних м'язів, вислуховувалися виражені хрипи, крепітація. Ректальна температура збільшувалася на 1–1,5°C. На секційному дослідженні через 7 діб легені були набряклими, блідо-рожевого кольору, мали нашарування фібрину, виражений ціаноз, внутрішньотканинні геморагії. Через 21 добу ці зміни доповнювалися розвитком ателектазу та фіброзу. На 21-й день збільшувався гранулоцитарно-лімфоцитарний індекс (у 1,5 рази; $p = 0,003$). Мікроскопічне дослідження показало розвиток на першому тижні гострого ексудативного бронхолегеневого запалення, на другому – формування перибронхіальних та альвеолярних абсцесів, з їх організацією на третьому тижні з подальшим розвитком дифузного фіброзу паренхіми та гіалінозу судин.

Модель гострої аспираційної бронхопневмонії у щурів з уведенням капронової нитки у трахею дає змогу отримати основні клінічні та морфологічні прояви гострого ексудативно-проліферативного пошкодження легень з розвитком фіброзу легеневої тканини.

Ключові слова: гостра бронхопневмонія, експеримент, фіброз.

Modeling of experimental acute bronchopneumonia with pulmonary fibrosis

D. S. ZIABLITSEV, P. YU. PENSKYY, M. L. LITVINETS

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. There is currently an urgent need to create an available experimental model to reproduce the main pathogenetic mechanisms of COVID-associated lung injury. Aim – development of the acute bronchopneumonia

experimental model with the pulmonary fibrosis. A group of laboratory Wistar rats ($n=20$) with full observance of bioethical norms under thiopental anesthesia underwent surgery with the introduction into the trachea of sterile nylon thread 2.5 cm long and 0.2 mm thick to a depth of 2.5 cm; in the control group included 5 animals. For 28 days, the animals were observed and performed pathomorphological, cytological, hematological and microscopic examinations. During the observation, the cyanosis increased, breathing became difficult with the active involvement of the respiratory muscles, severe rales and crepitation were heard. Rectal temperature increased by 1–1.5°C. On sectional examination after 7 days, the lungs were swollen, pale pink in color, had layers of fibrin, severe cyanosis, intra-tissue hemorrhage. After 21 days, these changes were supplemented by the development of atelectasis and fibrosis. On the 21st day, the granulocyte-lymphocyte index increased (1.5 times; $p=0.003$). Microscopic examination showed the development in the first week of acute exudative bronchopulmonary inflammation, in the second – the formation of peribronchial and alveolar abscesses, with their organization in the third week, with the subsequent development of diffuse parenchymal fibrosis and vascular hyalinosis. The model of acute aspiration bronchopneumonia in rats with the introduction of nylon thread into the trachea allows to obtain the main clinical and morphological manifestations of acute exudative-proliferative damage to the lungs with the development of pulmonary fibrosis.

Key words: acute bronchopneumonia, experiment, fibrosis.

Вступ. Коронавірусне захворювання 2019 року (COVID-19) залишається серйозною загрозою стану громадського здоров'я як на сьогодні, так і в майбутньому [1,2]. Вірус ушкоджує майже всі системи й органи, але найбільшого ураження зазнають легені [3]. На ранній стадії гострого легеневого пошкодження розвивається дифузне ексудативне запалення з руйнуванням альвеолоцитів і ендотеліальних клітин за типом гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4]. При цьому ексудативна стадія швидко переходить у проліферативну з виходом у легеневий фіброз [5]. В основі розвитку пневмонії лежить гостре порушення легеневої перфузії з підвищенням проникності судин [6], велике значення належить гіперергічній відповіді імунної системи з «цитокіновим штормом» [7].

Для моделювання легеневого ураження найчастіше використовуються гризуни [8], але вони мають низку афінності зв'язування вірусу з білком ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), що потребує виведення трансгенних порід із високою чутливістю [9, 10]. Проведення дослідів із живим збудником COVID-19 є біологічною небезпечним, і водночас обмежена можливість використання адаптованого до гризунів вірусу SARS-CoV-2 [11]. Дрібні види гризунів (хом'яки, миші) чутливі до вірусу SARS-CoV-2, при їх зараженні спостерігаються респіраторні симптоми, включаючи пневмонію, однак відсутні гіпоксемічна дихальна недостатність, дисфункція позалегевих органів і летальність [12].

Таким чином, важливим напрямом доклінічних досліджень є розробка якісної, доступної та легко відтворюваної моделі таких патогенетичних процесів, як гостра інтерстиційна пневмонія та фіброз легень. У найбільш відомих моделях легеневої патології використовують принципи індукції патологічного процесу з введенням патогена в дихальну систему шляхом вдихання аерозолі, інтраназальної інстиляції або ендотрохеально [13,14].

Для індукції експериментального фіброзу найбільш часто використовують введення блеоміцину, хлорноватистої кислоти (HOCl), азбесту, діоксину кремнію, флуоресцеїнізотіоціанату (FITC), а також опромінення та зараження гамагерпесвірусом MHV-68 [14]. У бактеріологічних моделях використовують аспірацію мікроорганізмів [15,16].

Також визнаною моделлю є введення стороннього тіла у трахею, наприклад, капронової нитки, що супроводжується розвитком гострої аспіраційної

бронхопневмонії [17]. Перевагами цієї моделі є легка відтворюваність, відсутність потенційно заразного матеріалу та надійне моделювання гострого запалення безпосередньо після ендотрахеального введення стороннього тіла, але не відомо, чи може така модель призводити до розвитку фіброзу легень.

Матеріали й методи дослідження. При розробці методу за основу була взята класична модель відтворення гострої аспіраційної бронхопневмонії у щурів [17]. При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами діючого законодавства України.

Групі лабораторних щурів лінії Вістар масою 190–220 г (20 особин) було проведене оперативне втручання з метою введення стороннього тіла у трахею. За допомогою провідника (ін'єкційна голка) стерильну капронову нитку довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм вводили на глибину 2,5 см у трахею. Для цього тварину наркотизували тіопенталом (5 мг/100 г маси тіла), робили невеликий (до 1 см) розтин шкіри у проекції трахеї над грудиною по середній лінії, мобілізували трахею, проколювали її провідником та вводили капронову нитку. Операційну рану зашивали. У контрольній групі (5 тварин) робили аналогічні маніпуляції за виключенням введення капронової нитки у трахею. Тварин тримали на стандартному раціоні в умовах віварію НМУ імені О.О. Богомольця.

Протягом одного місяця після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту дихальних рухів (ЧДР), аускультативні прояви. Тварин виводили з експерименту на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му доби спостереження по 5 особин на кожний термін. Розтинали грудну порожнину, легені відсепаровували та фотографували.

Серійні парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Світлову мікроскопію проводили на світлооптичному мікроскопі «Olimpus BX 40», додатково обладнаному цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft».

На 7-му та 21-шу добу виконували дослідження мазків крові, які було забарвлено за Романовським-Гімзою, з підрахунком кількості формених елементів.

У роботі були використані загальні методики описової статистики з розрахунком середньої та її похибки ($M \pm m$) та порівняння груп за критерієм Стьюдента. Для статистичних досліджень використано програми MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результати дослідження та їх обговорення. У тварин при введенні стороннього тіла (капронової нитки) у трахею, як правило, виникали конвульсивні посмикування дихальних м'язів, експіраторна задишка. Ці явища швидко минали, але аускультативно вислуховувалися сухі хрипи, вдих був утрудненим із залученням додаткових м'язів грудної клітини. Через 1–1,5 год щури відходили від наркозу, займали фізіологічне положення, відновлювався грумінг, тварини починали пити та споживати їжу.

На першу добу у всіх тварин визначалася експіраторна задишка, вислуховувалися поодинокі вологі хрипи, які інколи було чути на відстані. Ректальна температура коливалась в межах 37,6–37,8 °С, ЧДР – 72–102 на хвилину. Тварини активно пересувалися по клітці, проявляли реакції активного грумінгу, споживали корм та воду. У зоні післяопераційної рани відзначався незначний набряк. На другу добу спостереження у поведінці та зовнішньому вигляді тварин суттєвих змін помічено не було; зберігалися задишка та утруднене дихання, вислуховувалися поодинокі вологі хрипи; усі тварини були активні, ректальна температура коливалась у межах 37,4–38,0 °С.

На третю-четверту доби у тварин спостерігалось погіршення загального стану: з'явився ціаноз, тварини ставали млявими, малорухомими; вологі хрипи набували постійного характеру, дихання часте (до 120 на хвилину)

та поверхнєве, температура коливалася в межах 37,0–38,4 °C; частота грумінгу знижувалася. Такі зміни відповідали загальним недихальним проявам експериментальної пневмонії, до яких належать астєнія, коструbate кутро, сутулість, втрата маси тіла [8].

На п'яту добу у всіх тварин вислуховували виражені великопухирцеві хрипи, з'явився симптом крепітації. Дихання утруднене, за участю додаткових дихальних м'язів, ЧДР в межах 90–102 на хвилину. На шосту-сьому доби у тварин спостерігався виражений ціаноз шкірних покривів та слизових оболонок, дихання утруднене з активним залученням додаткових дихальних м'язів, вислуховувалися виражені вологі хрипи, крепітація. Ректальна температура тіла коливалася в межах 37,9–38,6 °C.

На другому-третьому тижнях спостереження зазначені зміни зберігалися, дихання було жорстким, утрудненим, вислуховувалися чіткі вологі хрипи, крепітація, наявна задишка; у всіх тварин був виражений ціаноз. Така сама клінічна картина була відмічена і на четвертому тижні. Активність тварин була значно знижена, вони скупчувалися в одному кутку клітки, мляво реагували на звукові та інші подразники, погано сліdkували за собою. Маса тіла тварин знижувалася на 10–15 г порівняно з початковими значеннями.

У цілому, аналіз клінічних проявів показав, що з 7-ї доби спостереження у тварин починала формуватися розгорнута картина аспіраційної бронхопневмонії з остаточним її формуванням на 21-шу добу. На ці терміни був зроблений аналіз гемограми, досліджена макроскопічна картина та проведено цитологічні дослідження.

За кількістю еритроцитів та лейкоцитів через 7 та 21 добу суттєвих різниць виявлено не було (рис. 1). У формулі білої крові було виявлено зростання кількості гранулоцитів порівняно з контролем на 21-шу добу (у 1,4 разу; $p = 0,007$). Кількість лімфоцитів через 7 діб була збільшена (у 1,3 разу; $p = 0,048$) порівняно з контролем, а через 21 добу – зменшувалася до контрольного значення ($p = 0,48$). Отже, на 7-му добу відбувався лімфоцитоз, а на 21-шу – гранулоцитоз.

Рис. 1. Кількість формених елементів крові та гранулоцитарно-лімфоцитарний індекс (ГЛІ) в контрольній групі (контроль) та при експериментальній бронхопневмонії на 7-му та 21-шу доби спостереження ($n = 5$ на кожний термін);

* $p < 0,05$ порівняно з контролем; # – $p < 0,05$ при порівнянні даних на 21-шу добу з даними на 7-му добу

Величина гранулоцитарно-лімфоцитарного індексу (ГЛІ) у хворих при гострому легеневому запаленні і, зокрема, при COVID-асоційованій пневмонії збільшується, що корелює із тяжкістю патологічного процесу [3]. Динаміка ГЛІ, що була визначена у даному експериментальному дослідженні (див. рис. 1), на нашу думку, відображала поступовість розвитку аспіраційної

пневмонії з початковим лімфоцитозом, а згодом, при прогресуванні патологічних змін, – із розвитком гранулоцитозу.

Макроскопічне дослідження показало, що через сім діб легені були набряклими, повнокровними, з наявністю внутрішньотканинних крововиливів, поверхня органа блискуча, світло-рожевого кольору, інколи мала нашарування фібрину, а у деяких випадках – з фібринозним пропитуванням паренхіми (рис. 2, а, б). Ці зміни, більшою мірою, як правило, стосувалися однієї легені. На 21-шу добу також зберігався набряк, у паренхімі були наявні вузли, що на поверхні мали сірувато-білий колір, легені були ущільнені, із щільними вогнищевими нашаруваннями фібрину (рис. 2, в).

Рис. 2. Макроскопічна картина легень щура. Експериментальна аспіраційна пневмонія з уведенням стороннього тіла в трахею (капронова нитка):

7-ма доба – набряк і повнокров'я, більшою мірою лівої легені; виражені нашарування фібрину, подекуди вогнища гнійного запалення (а); на розтині – вилив фібринозного ексудату (б); 21-ша доба – структура органа щільна, вузлова, паренхіма набрякла, ціанотична (в)

Цитологічне дослідження відбитків з поверхні легень на 7-му добу показало скупчення фібробластоїдних клітин у стані активації синтетичних процесів, які мали округлу форму, розширені відростки, великі просвітлені ядра (рис. 3, а).

Рис. 3. Цитологічні відбитки з поверхні легень на 7-му (а) та 21-шу (б) доби після моделювання аспіраційної пневмонії. Скупчення фібробластоїдних клітин із вираженими ознаками активації та проліферації. Лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення – за Романовським-Гімзою; $\times 1000$

На 21-шу добу у цитологічному мазку виявлялися два типи клітин, одні з яких мали округлу форму, великі розміри, вакуолі в цитоплазмі (рис. 3, б). Інші клітини, які переважали за кількістю, мали менші розміри, овальну форму, темну базofilьну цитоплазму. Отже, цитологічне дослідження по-

казало проліферацію фібробластоїдних клітин із активацію в них біосинтетичних процесів та наявність лімфоїдної інфільтрації.

Мікроскопічне дослідження показало, що на 7-му добу судини мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок були повнокровними, місцями з вогнищевим мікротромбозом та ектазією венул, складжем еритроцитів та фокальними діapedезними крововиливами (рис. 4, а). У паренхімі легенів спостерігалися як ателектатично змінені ділянки, так і емфізематозні ділатовані альвеоли зі стоншенням та розривами міжальвеолярних перетинок; у просвіті альвеол подекуди ексудат та тканинний детрит. Стінка бронхів набрякла, інфільтрована нейтрофільними лейкоцитами та мононуклеарами; слизова з ознаками гіперплазії війкового епітелію та келиховидних клітин; у просвіті помірна кількість змішаного слизового ексудату з клітинними елементами. Перибронхіально наявний виражений інтерстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів.

Рис. 4. Мікропрепарат легені щура. Експериментальна аспіраційна пневмонія: а – 7-ма доба – вогнищевий мікротромбоз і ектазії венул, емфізематозно розширені альвеоли, розриви міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 50$; б – 14-та доба – міжальвеолярні перетинки набряклі, потовщені, рясно інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами; у альвеолах наявний ексудат гнійного характеру; бронх з порушеними стінками та перибронхіальною інфільтрацією; початок формування перибронхіальних та перибронхіолярних абсцесів (позначено стрілками). Забарвлення – гематоксилін-еозин; $\times 50$

На 14-ту добу було відзначено формування пневмо- та бронхогенних гострих абсцесів (рис. 4, б). В альвеолах наявний ексудат гнійного характеру, відмічена гіперплазія епітеліоцитів I і II порядків. У бронхах та бронхіолах з'являлися протяжні поля десквамативних змін, подекуди з порушенням цілісності стінки та залученням до деструкції прилеглих альвеолярних структур; перибронхіально виражений інтерстиційний набряк з гіперплазією лімфоїдних фолікулів. Відмічено формування осередків гнійного запалення – абсцесів, стінка яких сформована зруйнованими структурами легеневої паренхіми та великою кількістю активованих імунних клітин.

На 21-шу добу, крім сформованих пневмо- та бронхогенних абсцесів, відмічені ознаки організованої пневмонії (рис. 5, а). Мікроскопічно спостерігалася нерівномірне повнокров'я судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок із мікротромбозом, ділянки ектазії венул чергувалися з ділянками їх спадання, що супроводжувалося ішемією паренхіми. Стінка судин середнього та дрібного калібру набрякла з накопиченням щільних еозинофільних мас, що відповідало формуванню фіброзу та відкладанню судинного гіаліну. У паренхімі переважали ателектатично змінені ділянки, міжальвеолярні перетинки набряклі, інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами; відзначена велика кількість активованих фібробластів із появою ніжної фібрилярної сітки. У бронхіолах та прилеглий тканині поряд із деструктивними процесами спостерігалася формування ніжного фібрилярного

матриксу, що розташований перифокально до зон абсцедування.

Рис. 5. Мікропрепарат легені щура. Експериментальна аспіраційна пневмонія:
 а – 21-ша доба – деструкція бронхів та бронхіол з порушенням цілісності стінки;
 паренхіматозна дистрофія та гіперсекреторна активність слизової оболонки бронхів та бронхіол;
 утворення фібринових сіток навколо перибронхіальних абсцесів (позначено стрілочкою).
 Забарвлення – гематоксилін-еозин; $\times 50$;
 б – 28-ма доба – стінка бронхів набрякла, фіброз; навколо судин відкладання гіаліну; активне
 фіброзування легеневої паренхіми. Забарвлення – гематоксилін-еозин; $\times 50$

На 28-му добу значного вираження набували ознаки організації пневмонії з фіброзом паренхіми, склерозуванням та гіалінозом судин (рис. 5, б). Останні набрякли, мали накопичення еозинофільних щільних мас із формуванням фіброзу та відкладанням судинного гіаліну. У зонах фіброзних змін та перибронхіально відмічені ділянки хронічного проліферативного запалення. В альвеолах – залишковий гнійний ексудат з нитками фібрину, порівняно з попередніми термінами відзначена менша кількість емфізематозно дилатованих альвеол.

Таким чином, мікроскопічна картина легень при застосованій експериментальній моделі свідчила про розвиток гострого бронхолегеневого запалення протягом першого тижня, формування перибронхіальних та альвеолярних абсцесів на другому тижні з початком стадії розв'язання бронхопневмонії з організацією абсцесів на третьому тижні та розвитком дифузного фіброзу паренхіми та гіалінозу судин на четвертому тижні спостереження.

Розвиток пневмонії з введенням капронової нитки порівняно з введенням у трахею бактеріальної культури [15,16], мав суттєво повільніший перебіг, що не супроводжувалося гіперімунною реакцією, геморагічним запаленням та розвитком ГРДС. Водночас щодо моделювання легеневого фіброзу дана модель мала певні переваги, оскільки створювала умови для поступового спостереження за розвитком патологічного процесу та проведення доклінічних випробувань.

Порівняння отриманих даних із клінічними спостереженнями при COVID-асоційованій пневмонії також дозволило зробити деякі висновки. При вірусній пневмонії найчастіше відбувається ураження альвеол за типом «шокової легені» (ГРДС) [4]. На початковій (ексудативній) стадії ушкоджується судинний ендотелій із різким підвищенням проникності та інтерстиціальним набряком. Саме такі зміни ми спостерігали на 7-му добу з подальшим розвитком на 14-ту: розвивався інтерстиціальний та внутрішньоальвеолярний набряк із крововиливами, відкладанням фібрину, гіалінозом судинних мембран; була відмічена гіперплазія пневмоцитів II порядку.

У пацієнтів, які померли від дихальної недостатності при COVID-19, виявлено дифузне альвеолярне ушкодження з рясною периваскулярною

інфільтрацією Т-лімфоцитами, тоді як при легкому перебігу захворювання – тяжке ендотеліальне ушкодження та пошкодження клітинних мембран [18]. У наших дослідженнях показана наявність дистрофічних змін альвеолярного епітелію, активна лімфоїдна інфільтрація та порушення судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок.

Гострофазові запальні реакції на тлі дисбалансу ренин-ангіотензин-калікреїн-кінінової системи активують агрегацію тромбоцитів, коагуляцію крові з утворенням фібриногену та інших протромботичних факторів, що й зумовлює поширене утворення мікротромбів [19]. Саме поєднання гострого прозапального пошкодження з тромбофілією призводить до формування «подвійного удару» («dual hit» injury) – COVID-асоційованої легеневої травми (CALI) [19,20]. Такі патологічні процеси також були наявні в даній моделі.

Таким чином, комплексні результати макроскопічного, цитологічного та гістологічного досліджень засвідчують, що введення стороннього тіла (капронової нитки) у трахею щурів дозволило змодельовати гостру бронхопневмонію з розвитком на першому тижні гострого ексудативного бронхолегеневого запалення; з початком формування перибронхіальних та альвеолярних абсцесів на другому тижні; організацією абсцесів з початком розриву бронхопневмонії на третьому тижні; розвитком дифузного фіброзу паренхіми та гіалінозу судин на четвертому тижні спостереження.

Рекомендовано до друку комісією з етики

ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available on: <https://www.who.int>.
2. Qu L, Li J, Ren H. COVID-19: the epidemiology and treatment. British journal of hospital medicine. 2020;81(10):1–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0580>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;15;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
4. Suster S, Moran AC. Biopsy interpretation of the lung. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2013. 417 p.
5. Franks TJ, Chong PY, Chui P, Galvin JR, Lourens RM, Reid A et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. Human pathology. 2003;34(8):743–8. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(03\)00367-8](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(03)00367-8).
6. Cai A, McClafferty B, Benson J, Ramgobin D, Kalayanamitra R, Shahid Z et al. COVID-19: Catastrophic Cause of Acute Lung Injury. South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association. 2020;73(6):252–60.
7. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, De Sarro G, Pelaia G. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. Therapeutic advances in respiratory disease. 2020;14. 1753466620933508. <https://doi.org/10.1177/1753466620933508>.
8. Winkler MS, Skirecki T, Brunkhorst FM, Cajander S, Cavaillon JM, Ferrer R et al. Bridging animal and clinical research during SARS-CoV-2 pandemic: A new-old challenge. EBioMedicine. 2021;66,103291. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103291>.
9. National Center for Advancing Translational Sciences. OpenData Portal. Available on: <https://opendata.ncats.nih.gov/covid19/animal>.
10. Gurumurthy CB, Quadros RM, Richardson GP, Poluektova LY, Mansour SL, Ohtsuka M. Genetically modified mouse models to help fight COVID-19. Nature protocols. 2020;15(12):3777–87. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00403-2>.
11. Leist SR, Dinnon KH 3rd, Schäfer A, Tse LV, Okuda K, Hou Y et al. A Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Induces Acute Lung Injury and Mortality in Standard Laboratory Mice. Cell. 2020;183(4):1070–85.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.050>.
12. Ehaideb SN, Abdullah ML, Abuyassin B, Bouchama A. Evidence of a wide gap between COVID-19 in humans and animal models: a systematic review. Critical care (London, England). 2020;24(1):594. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03304-8>.
13. Hau J. Animal Models for Human Diseases. In: Conn P.M. (eds) Sourcebook of Models for Biomedical Research. Humana Press. 2008. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-285-4_1.
14. Williams K, Roman J. Studying human respiratory disease in animals--role of induced and naturally occurring models. The Journal of pathology. 2016;238(2):220–32. <https://doi.org/10.1002/path.4658>.
15. Dietert K, Gutbier B, Wienhold SM, Reppe K, Jiang X, Yao L et al. Spectrum of pathogen- and model-specific histopathologies in mouse models of acute pneumonia. PloS ONE. 2017;12(11):e0188251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188251>.

16. Khaibunaso LR, Borovkova KE, Salmova JV. Bacterialnie infekcii legkih. Modeli na jivotnih. [Lung bacterial infections. Animal models]. Laboratory animals for science. 2020;2:51–9. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-06>. [in Russian].

17. Kubyshkin AV, Fomochkina II. Elastoliticheskaya aktivnost' bronchoalveolyarnogo lavaja pri modelirovany vospalitelnogo processa v legkih. [Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage in modeling the inflammatory process in the lungs]. Ukr. Biohim. Zhurn. 2008;80(1):89–95. [in Russian].

18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England journal of medicine. 2020;383(2):120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

19. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. Frontiers in immunology. 2020;11:1626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01626>.

20. Alharthy A, Faqihi F, Memish ZA, Karakitsos D. Lung Injury in COVID-19-An Emerging Hypothesis. ACS chemical neuroscience. 2020;11(15):2156-8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00422>.

Стаття надійшла до редколегії 08.12.2021