УДК 615.214.24:615.917'2/'9
DOI: https://doi.org/10.17816/MAJ50133

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИХЛОРИДА РТУТИ НА ДИНАМИКУ РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТАМИ АЦИЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

П.Г. Толкач[1], В.А. Башарин[1], С.В. Чепур[2], Д.Т. Сизова[3], Н.Г. Венгерович[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург
[3] Войсковая часть 33952 Министерства обороны Российской Федерации, Ханкала

Для цитирования: Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В., Сизова Д.Т., Венгерович Н.Г. Исследование влияния дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких у животных при интоксикации пульмонотоксикантами ацилирующего действия // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 55–61. https://doi.org/10.17816/MAJ50133

Поступила: 20.10.2020 Одобрена: 13.11.2020 Принята: 14.12.2020

Актуальность. Интоксикация пульмонотоксикантами, оказывающими ацилирующее действие, приводит к нарушению структуры и функции альвеолярно-капиллярной мембраны, выходу жидкости в интерстициальное и альвеолярное пространство и развитию отека легких. Аквапорины играют важную роль в транспорте жидкости через альвеолярно-капиллярную мембрану, в том числе и при патологических состояниях. Водная проницаемость через аквапорины блокируется ионами ртути. Применение дихлорида ртути может снижать выраженность токсического отека легких при интоксикации пульмонотоксикантами.

Цель — оценить влияние дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации пульмонотоксикантами с ацилирующими свойствами.

Методология. Животных (крысы и кролики) подвергали статической ингаляционной интоксикации перфторизобутиленом и дихлорангидридом угольной кислоты. Через 30 мин после воздействия вводили дихлорид ртути в дозе $0{,}3LD_{50}$ подкожно однократно. Оценивали показатели оксигенации и кислотно-основного состояния артериальной крови, легочный коэффициент и гистологические изменения в тканях легких через 6 ч после окончания воздействия.

Результаты исследования. Установлено, что интоксикация дихлорангидридом угольной кислоты и перфторизобутиленом в концентрациях $1{,}5LC_{50}$ приводит к развитию токсического отека легких у крыс и кроликов через 6 ч после воздействия. Введение животным дихлорида ртути приводило к снижению ($p < 0{,}05$) легочного коэффициента, увеличению ($p < 0{,}05$) индекса оксигенации и нормализации кислотно-основного состояния по сравнению с животными, получившими 0,9 % NaCl, после интоксикации. При проведении гистологического исследования у животных, получавших дихлорид ртути, отмечали менее выраженные изменения гистоархитектоники легочной ткани.

Заключение. С учетом того что введение дихлорида ртути приводило к снижению выраженности проявлений отека легких у животных, сделано предположение, что аквапорины играют важную роль в патогенезе токсического отека легких, вызванного интоксикацией пульмонотоксикантами, оказывающими ацилирующее действие. Использование селективных блокаторов аквапоринов (менее токсичных, чем дихлорид ртути) может быть новым направлением в патогенетический терапии токсического отека легких, обусловленного воздействием пульмонотоксикантов.

Ключевые слова: пульмонотоксиканты; перфторизобутилен; дихлорангидрид угольной кислоты; интоксикация; токсический отек легких; дихлорид ртути; аквапорины; крысы; кролики.

EVALUATE THE ROLE OF MERCURY CHLORIDE IN THE DEVELOPMENT OF TOXIC PULMONARY EDEMA IN LABORATORY ANIMALS DURING INTOXICATION WITH SUBSTANCES OF ACYLATING ACTION

P.G. Tolkach[1], V.A. Basharin[1], S.V. Chepur[2], D.T. Sizova[3], N.G. Vengerovich[2]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[2] State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[3] Military unit 33952, the Ministry of Defense of the Russian Federation, Khankala, Russia

Список сокращений

ПФИБ — перфторизобутилен; $COCl_2$ — дихлорангидрид угольной кислоты; ИО — индекс оксигенации; ЛК — легочной коэффициент.

For citation: Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV, Sizova DT, Vengerovich NG. Evaluate the role of mercury chloride in the development of toxic pulmonary edema in laboratory animals during intoxication with substances of acylating action. *Medical Academic Journal.* 2020;20(4):55-61. https://doi.org/10.17816/MAJ50133

Received: October 20, 2020 Revised: November 13, 2020 Accepted: December 14, 2020

Relevance. Intoxication of acylate pulmonotoxicants causes disturbance of structure and function of air-blood barrier, the output of liquid in the interstitial and alveolar space and manifestation of lung edema. Aquaporins play an important role in the transportation of fluid through the alveolar-capillary membrane, including pathological conditions. Water permeability through aquaporins is blocked by mercury ions. Using mercury chloride may reduce severity of the acute lung edema after intoxication of the pulmonotoxicants.

Intention. The goal is to evaluate the role of mercury dichloride in the development of toxic pulmonary edema in laboratory animals during intoxication with pulmonotoxicants with an acylating effect.

Methodology. Laboratory animals (rats and rabbits) were exposed to inhalation intoxication of carbonic acid dichloride and perfluoroisobutylene at concentrations of $1{,}5LC_{50}$. In 30 minutes after exposure were administrated of $0{,}3LD_{50}$ mercury chloride to the animals subcutaneously. The oxygenation index, acid-base state, pulmonary coefficient, histological changes in lung was investigated in 6 hours after exposure.

Results. It was found that intoxication with carbonic acid dichloride and perfluoroisobutylene at concentrations of $1{,}5LC_{50}$ led to the development of toxic pulmonary edema in rats and rabbits 6 hours following exposure. The administration mercury chloride to 30 minutes following exposure to the pulmonotoxicants under study, led to a decrease ($p < 0.05$) in the pulmonary coefficient, an increase ($p < 0.05$) in the oxygenation index and normalization of the acid-base state according to compared with animals receiving 0.9 % NaCl following intoxication. When conducting a histological examination, in animals treated with mercury chloride less pronounced changes in the histoarchitectonics of the lung tissue were noted.

Conclusion. Considering the fact that the administration of mercury chloride to animals led to a decrease in the manifestations of pulmonary edema in animals, it was suggested that aquaporins play an important role in the pathogenesis of toxic pulmonary edema caused by intoxication with pulmonotoxicants with an acylating effect. The use of selective blockers of aquaporins (less toxic than mercury chloride) may be a new direction in the pathogenetic therapy of toxic pulmonary edema due to exposure to pulmonotoxicants.

Keywords: pulmonotoxicants; perfluoroisobutylene; carbonic acid dichloride; intoxication; toxic pulmonary edema, mercury chloride; aquaporins; rats, rabbits.

Введение

Пульмонотоксиканты — вещества, которые при попадании в организм вызывают нарушение структуры и функции дыхательной системы. К пульмонотоксикантам, обладающим ацилирующими свойствами, относят перфторизобутилен (ПФИБ), дихлорангидрид угольной кислоты ($COCl_2$), метилизоцианат и др. Актуальность отравления $COCl_2$ и ПФИБ обусловлена высоким риском возникновения аварийных ситуаций на объектах, в которых данные соединения используют для химического синтеза [1, 2]. Ингаляционное воздействие пульмонотоксикантов, оказывающих ацилирующее действие, приводит к развитию острого легочного отека и летального исхода. На сегодняшний день механизм их пульмонотоксического действия окончательно не изучен [3, 4], более того, отсутствуют средства этиотропной и патогенетической терапии отравлений данными токсикантами.

Аквапорины — семейство небольших, интегрированных в плазматическую мембрану белков, которые функционируют как высокоселективные водные транспортеры. В экспериментах на лабораторных животных установлено, что вода через интактные эндотелиоциты альвеолярных капилляров проникает через аквапорин-1 [5], а через плотный пласт альвеолоцитов вода проходит трансцеллюлярно через аквапорин-5 [6]. Белки семейства аквапоринов играют важную роль в поступлении жидкости из капилляров в интерстициальное и альвеолярное пространство, причем как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [7].

Аквапорины высокочувствительны к ионам ртути. При взаимодействии с ртутью аквапорины блокируются, снижается осмотическая водная проницаемость через аэрогематический барьер [8]. На модели инфузионно-реперфузионного повреждения было выявлено, что ртуть ингибирует перемещение воды в альвеолярное пространство и снижает выраженность отека путем блокирования аквапорина-5 в альвеолоцитах I типа [7].

Экспериментальных исследований о влиянии дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких при интоксикации пульмонотоксикантами в доступной литературе обнаружить не удалось. Таким образом, **целью** настоящего исследования было оценить влияние дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации пульмонотоксикантами ацилирующего действия.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар, кроликах-самцах породы «Советская шиншилла».

В каждом эксперименте были сформированы группы животных: «контроль», «интоксикация» и «опыт». Эксперименты проводили в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

Перфторизобутилен получали путем термодеструкции фторопласта-4 (навеска массой 4,0 г) в камере для пиролиза при температуре 620–680 °С в течение 4 мин. Дихлорангидрид угольной кислоты получали химическим путем. Статическое ингаляционное воздействие токсикантов на животных групп «интоксикация» и «опыт» моделировали в герметичной камере объемом 0,1 м^3, экспозиция — 15 мин. После окончания интоксикации животных извлекали из камеры и они дышали атмосферным воздухом. Животных группы «контроль» помещали в ингаляционную камеру на 15 мин, где они дышали атмосферным воздухом.

Качественное определение ПФИБ в газовоздушной смеси осуществляли методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 7890B с масс-селективным детектором Agilent 240 ms, США). Количественное определение $COCl_2$ в ингаляционной камере проводили при помощи газоанализатора PortaSens II (ATI, США).

Дихлорид ртути вводили подкожно («в холку») животным групп «контроль» и «опыт» в дозе $0{,}3LD_{50}$ (7,5 мг/кг крысам и 10 мг/кг кроликам) однократно, через 30 мин после окончания воздействия исследуемых токсикантов. Животным групп «интоксикация» вводили изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме с группами «опыт» и «контроль».

Артериальную кровь для исследования у крыс [предварительно седатированных раствором Золетила (Valdefar, Франция)] после вскрытия брюшной полости забирали в месте бифуркации брюшной аорты. У кроликов артериальную кровь забирали из центральной ушной артерии. Забор артериальной крови у животных проводили через 6 ч после воздействия. Исследовали индекс оксигенации ($ИО = FiO_2/p_aO_2$) и показатели кислотно-основного состояния (pH, p_aCO_2) артериальной крови при помощи прибора iSTAT (I-STAT Corporation, США). Для определения содержания внесосудистой воды в легких определяли величину легочного коэффициента (ЛК) через 6 ч после воздействия. В дальнейшем материал, полученный у кроликов, фиксировали в 10 % растворе формалина, приготовленные гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. При проведении световой микроскопии оценивали качественные изменения в тканях легких, осуществляли фоторегистрацию.

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований выполняли при помощи программы Statistica 10.0. К сравнению полученных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, применяли непараметрические критерии — Краскела – Уоллиса и Ньюмана – Кейлса для множественных попарных сравнений. Данные в тексте представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me [$Q_н$; $Q_в$]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты исследования

При проведении предварительных токсикологических исследований методом пробит-анализа по Финни было установлено, что масса навески фторопласта-4, ингаляционное воздействие продуктов пиролиза которого вызывает гибель (в течение суток) 50 % лабораторных животных (кроликов и крыс), составляет 2,6 ± 0,5 г (экспозиция — 15 мин). Среднелетальная концентрация $COCl_2$ (по критерию суточной выживаемости) для крыс и кроликов составляет 50 ± 8 ppm (экспозиция — 15 мин). Среднелетальная доза дихлорида ртути (по критерию трехсуточной выживаемости) при подкожном («в холку») введении для крыс составляет 28 ± 6 мг/кг, для кроликов — 34 ± 2 мг/кг.

При анализе газовоздушной смеси, полученной в результате пиролиза фторопласта-4, в ингаляционной камере методом газожидкостной хроматографии обнаруживали ПФИБ. Содержание $COCl_2$ при моделировании статической ингаляционной интоксикации составляло 80 ± 10 ppm ($1{,}5LC_{50}$).

Введение дихлорида ртути животным группы «контроль» в дозе $0{,}3LD_{50}$ не приводило к изменению общего состояния, нарушению показателей оксигенации и кислотно-основного состояния, величины легочного коэффициента через 6 ч после введения.

Ингаляционное воздействие исследуемых токсикантов не оказывало раздражающего действия на животных. В течение 6 ч наблюдения состояние животных групп «интоксикация» и «опыт» не отличалось от животных группы «контроль».

При анализе показателей оксигенации артериальной крови у крыс и кроликов группы «интоксикация» выявляли снижение ($p < 0{,}05$) ИО через 6 ч после воздействия ПФИБ и $COCl_2$ по сравнению с группой «контроль». В группе «опыт» отмечали увеличение ($p < 0{,}05$) ИО

Динамика показателей оксигенации и кислотно-основного состояния у лабораторных животных через 6 ч после воздействия перфторизобутилена (ПФИБ) и дихлорангидрида угольной кислоты ($COCl_2$)

Dynamics of oxygenation and acid-base status in laboratory animals 6 hours following intoxication with PFIB and $COCl_2$

Токсикант	Группа	Крысы (в каждой группе, *n* = 6)			Кролики (в каждой группе, *n* = 3)		
		ИО	pH	p_aCO_2	ИО	pH	p_aCO_2
ПФИБ	Контроль ($HgCl_2$)	455 [352; 528]	7,42 [7,38; 7,46]	42,8 [36,9; 52,4]	442 [438; 447]	7,38 [7,35; 7,42]	29,3 [27,1; 30,2]
	Интоксикация (ПФИБ)	134 [126; 162]*	7,18 [7,01; 7,23]*	62,7 [56,4; 87,3]*	155 [131; 180]*	7,13 [7,05; 7,29]*	57,7 [54,4; 61,1]*
	Опыт (ПФИБ + $HgCl_2$)	223 [201; 245]*#	7,31 [7,31; 7,42]#	45,7 [39,4; 50,6]#	385 [298; 421]#	7,37 [7,31; 7,41]	24,2 [22,6; 31,2]#
$COCl_2$	Контроль ($HgCl_2$)	438 [405; 462]	7,39 [7,28; 7,43]	43,6 [39,2; 48,5]	498 [438; 512]	7,39 [7,34; 7,43]	31,1 [29,5; 34,2]
	Интоксикация (ПФИБ)	208 [156; 285]*	7,29 [7,25;7,41]	63,2 [51,2; 68,5]*	251 [185; 301]*	7,35 [7,29; 7,38]	52,3 [42,5; 63,2]*
	Опыт ($COCl_2$ + $HgCl_2$)	325 [296; 358]*#	7,35 [7,29; 7,42]	41,1 [30,2; 45,6]#	376 [325; 422]#	7,39 [7,32; 7,41]	37,3 [31,5; 40,4]#

Примечание. ОИ — индекс оксигенации; $HgCl_2$ — дихлорид ртути; p_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови. *различия значимы по сравнению с группой «контроль», $p < 0,05$; #различия значимы по сравнению с группой «интоксикация», $p < 0,05$.

у крыс и кроликов после воздействия ПФИБ и $COCl_2$ по сравнению с группой «интоксикация», при этом у кроликов значимых различий с группой «контроль» не было. Ингаляционное воздействие ПФИБ приводило к снижению ($p < 0,05$) pH и нарастанию ($p < 0,05$) p_aCO_2 у крыс и кроликов группы «интоксикация» по сравнению с группой «контроль». При интоксикации $COCl_2$ у животных наблюдали увеличение ($p < 0,05$) p_aCO_2, и снижение ($p > 0,05$) pH по сравнению с группой «контроль». В группе «опыт» после воздействия исследуемых пульмонотоксикантов фиксировали снижение ($p < 0,05$) p_aCO_2 и нормализацию pH у лабораторных животных по сравнению с группой «интоксикация» (см. таблицу).

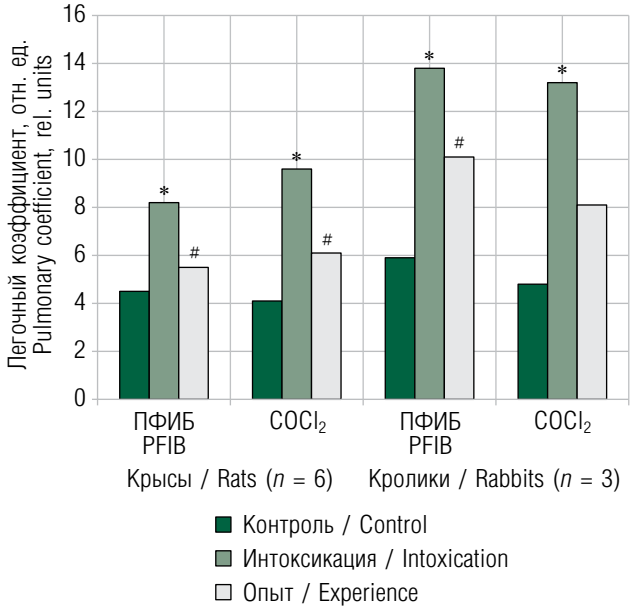

Рис. 1. Динамика легочного коэффициента у лабораторных животных через 6 ч после интоксикации ПФИБ и $COCl_2$. *различия значимы по сравнению с группой «контроль», $p < 0,05$; #различия значимы по сравнению с группой «интоксикация», $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of pulmonary coefficient in laboratory animals 6 hours following PFIB and $COCl_2$ intoxication. *the differences are significant compared with the control group, $p < 0.05$; #the differences are significant compared with the group of intoxication, $p < 0.05$

При оценке содержания внесосудистой жидкости отмечали увеличение ($p < 0,05$) ЛК у крыс и кроликов группы «интоксикация» после интоксикации $COCl_2$ и ПФИБ через 6 ч после воздействия по сравнению с группой «контроль». Введение дихлорида ртути приводило к значимому снижению ЛК у крыс и кроликов группы «опыт» по сравнению с группой «интоксикация» (рис. 1).

В результате анализа гистологических препаратов легких кроликов, полученных через 6 ч после интоксикации ПФИБ, отмечали истончение межальвеолярных перегородок, полнокровие сосудов, выход нейтрофилов и единичных эритроцитов в альвеолярное пространство, заполненное гомогенной жидкостью (транссудатом). Интоксикация $COCl_2$ приводила к более выраженному накоплению эритроцитов в интерстициальном пространстве. При введении кроликам группы «опыт» дихлорида ртути на гистологических препаратах выявляли утолщение межальвеолярных перегородок и менее

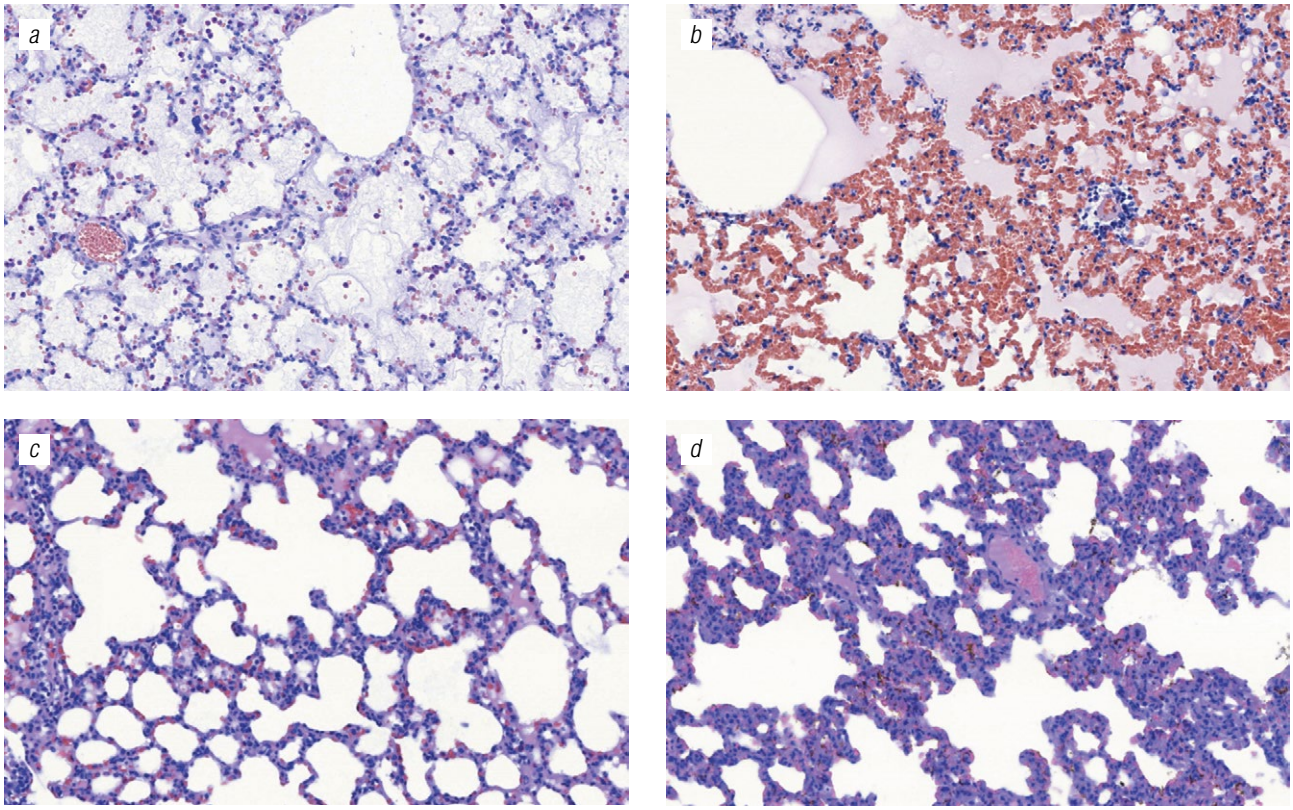

Рис. 2. Микропрепараты легких кроликов через 6 ч после интоксикации: *a* — ПФИБ; *b* — $COCl_2$; *c* — ПФИБ + дихлорид ртути; *d* — $COCl_2$ + дихлорид ртути. Окраска гематоксилином и эозином, ×200. Описание в тексте

Fig. 2. Micropreparations of light rabbits 6 hours following intoxication: *a* — PFIB; *b* — $COCl_2$; *c* — PFIB + $HgCl_2$; *d* — $COCl_2$ + $HgCl_2$. Hematoxylin and eosin stanning, ×200

выраженное накопление жидкости в альвеолярном пространстве по сравнению с группой «интоксикация» (рис. 2).

Обсуждение полученных результатов

Токсический отек легких по своей природе представляет острое воспалительное поражение легких, характеризующееся диффузной инфильтрацией ткани легких, выраженной артериальной гипоксемией и гиперкапнией [9]. Считается, что $COCl_2$ и ПФИБ, поступая ингаляционно, вступают в реакции нуклеофильного присоединения и замещения с макромолекулами компонентов альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к активации провоспалительного каскада [2, 3]. Образовавшиеся биологически активные вещества (цитокины, активные формы кислорода и др.) попадают в микроциркуляторное русло и вызывают вазоспазм, сопровождающийся увеличением гидростатического давления в альвеолярных капиллярах. Это приводит к перемещению жидкости в интерстициальное и альвеолярное пространство [9]. Вода преодолевает компоненты альвеолярно-капиллярной мембраны трансцеллюлярно, посредством прохождения через высокоселективные водные транспортеры — аквапорины [7].

Согласно данным литературы при моделировании инфузионно-реперфузионного поражения легких аквапорин-5 играет важную роль в избыточном перемещении воды в альвеолярное пространство и развитии отека [7]. Роль аквапоринов в избыточном поступлении жидкости в альвеолярное пространство была показана при их блокировании ртутью. Так, соли ртути подавляли осмотическую водную проницаемость через аэрогематический барьер [8].

В настоящем исследовании выявлено, что интоксикация лабораторных животных $COCl_2$ и ПФИБ в концентрациях $1{,}5LD_{50}$ приводила к развитию токсического отека легких через 6 ч после воздействия, что подтверждалось увеличением ЛК (см. рис. 1) и появлением типичных гистологических изменений, характерных для альвеолярной фазы отека легких (см. рис. 2). Увеличение толщины аэрогематического барьера вследствие накопления внесосудистой жидкости способствовало нарушению газообмена, что приводило к развитию артериальной гипоксемии (значимое снижение ИО), гиперкапнии

(увеличение содержания p_aCO_2) и возникновению декомпенсированного респираторного ацидоза (см. таблицу).

При введении дихлорида ртути крысам и кроликам в дозе $0{,}3LD_{50}$ выявляли снижение накопления внесосудистой жидкости через 6 ч после интоксикации, что подтверждалось снижением ЛК (см. рис. 1), уменьшением гистологических проявлений отека (см. рис. 2), менее выраженными изменениями оксигенации и кислотно-основного состояния (см. таблицу).

Дихлорид ртути, поступая в системный кровоток, распространяется по организму, попадает в легкие, где диссоциирует до иона ртути, который взаимодействует с аквапоринами. Ртуть формирует меркаптидную (ковалентную) связь с аминокислотными остатками (Cys_{189}, Cys_{187}) аквапоринов. Это приводит к изменению ориентации атомов кислорода в аминокислотных остатках водного канала, вследствие чего нарушается функционирование водной поры в транспортере и снижается осмотическая проницаемость воды через каналы [6, 8].

Таким образом, введение дихлорида ртути способствовало снижению содержания внесосудистой жидкости в легких на модели $COCl_2$ и ПФИБ-обусловленного токсического отека легких у разных видов животных (крысы и кролики). Поскольку ртуть блокирует проницаемость аквапоринов для воды, можно сделать предположение о важной роли аквапоринов в патогенезе токсического отека легких, вызванного интоксикацией $COCl_2$ и ПФИБ. Более того, применение соединений, менее токсичных, чем ртуть, оказывающих селективное блокирующее действие на аквапорины, может быть новым направлением в патогенетический терапии токсического отека легких, обусловленного воздействием пульмонотоксикантов, обладающих ацилирующими свойствами.

Дополнительная информация

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено протоколом № 217 независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова от 25 декабря 2018 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

П.Г. Толкач, Д.Т. Сизова, Н.Г. Венгерович — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов, анализ полученных результатов.

В.А. Башарин, С.В. Чепур — анализ полученных результатов.

Литература

1. Holmes WW, Keyser BM, Paradiso DC, et al. Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol Lett*. 2016;244:8–20. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.010.
2. Zhang YL, Fan L, Xi R, et al. Lethal concentration of perfluoroisobutylene induced acute lung injury in mice mediated via cytokins storm, oxidative stress and apoptosis. *Inhal Toxicol*. 2017;29(6):255–265. https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1357772.
3. Sciuto AM, Hurt HH. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal Toxicol*. 2004;(16):565–580. https://doi.org/10.1080/08958370490442584.
4. Zhao J, Shao Z, Zhang X, et al. Suppression of perfluoroisobuthylene induced acute lung injury by pretreatment with pyrrolidine dithiocarbamate. *J Occup Health*. 2007;(49):95–103. https://doi.org/10.1539/joh.49.95.
5. Zea B, Verkman AS. Lung edema clearance: 20 years of progress invited review: Role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol*. 2002;93(6):2199–2206. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01171.2001.
6. Jung J, Preston G, Smith B, et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model. *J Biol Chem*. 1994;269(20):14648–14654.
7. King LS, Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Amn Rev Phpiol*. 1996;58:619–648. https://doi.org/10.1146/annurev.ph.58.030196.003155.
8. Hirano Y, Okimoto N, Kadohira I, et al. Molecular mechanisms of how mercury inhibits water permeation through aquaporin-1: Understanding by molecular dynamics simulation. *Biophys J.* 2010;98(8):1512–1519. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.12.4310.
9. Гриппи М.А. Патофизиология легких. – 2-е изд. – М.: Бином, 2005. – 304 с. [Grippi MA. Pulmonary pathophysiology. 2nd ed. Moscow: Binom; 2005. 304 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Павел Геннадьевич Толкач — канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0001-5013-2923. E-mail: pgtolkach@gmail.com.

Pavel G. Tolkach — PhD Med. Sci., lecturer of the Department of Military Toxicology and Medical Protection. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0001-5013-2923. E-mail: pgtolkach@gmail.com.

Сведения об авторах / Information about the authors

Вадим Александрович Башарин — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Vadim A. Basharin — Dr. Med. Sci., Prof., Head of Department of Military Toxicology and Medical Protection. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

Сергей Викторович Чепур — д-р мед. наук, профессор, начальник. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Sergey V. Chepur — Dr. Med. Sci., Prof., Head. State Scientific-Research Test Institute of the Military Medicine Russian Federation Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia.

Дарья Тимофеевна Сизова — врач-специалист войсковой части 33952 Министерства обороны Российской Федерации, Ханкала.

Darya T. Sizova — doctor Military unit 33952, Defense Ministry, Hankala, Russia.

Николай Григорьевич Венгерович — д-р мед. наук, заместитель начальника отдела. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Nicolay G. Vengerovich — Dr. Med. Sci., the Deputy Head of Department. State Scientific-Research Test Institute of the Military Medicine Russian Federation Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Павел Геннадьевич Толкач / Pavel G. Tolkach
E-mail: pgtolkach@gmail.com