DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2026.4.81

М. А. Матлакова, К. И. Павлов, Д. А. Черношей

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Острый респираторный дистресс-синдром составляет значительную проблему для современной медицины, как в сезон заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, так и круглый год в связи с многообразной этиологией данного состояния. Каждый год возникают и обнаруживаются новые факторы риска, связанные с развитием тяжёлого течения ОРДС. В данном исследовании была смоделирована клиника ОРДС у лабораторных животных с целью изучения взаимосвязей между факторами воспаления, системой гемостаза и рибонуклеазами в рамках эксперимента. После внутрилёгочного введения липополисахарида и внутривенного введения тромбопластина с кальцием было выявлено, что их воздействие способствует повышению экспрессии эозинофильных рибонуклеаз в лёгочной ткани; активность рибонуклеаз в сыворотке, в свою очередь, является ответом на выделение провоспалительных цитокинов с целью коррекции в том числе нарушений гемостаза. Таким образом, экспрессия рибонуклеаз в ткани и их содержание в сыворотке крови могут служить как один из критериев оценки интенсивности иммунных реакций в контексте болезней органов респираторной системы, а также являться обоснованием для применения препаратов РНКаз для иммуномодуляции и профилактики патологий системы свёртывания крови.

Ключевые слова: *экспериментальное исследование, ОРДС, гемостаз, рибонуклеазы, иммунотромбоз, ДВС-синдром.*

M. A. Matlakova, K. I. Pavlov, D. A. Charnashei

COMMON CHARACTERISTICS OF IMMUNE AND HEMATOLOGIC PARAMETERS IN EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Acute respiratory distress syndrome is one of the most current problems in modern medicine. Being an outcome of many different pathologies, ARDS affects patients of various ages, occupations, anamnesis and risk groups. The status of the most popular cause of ARDS manifestation is given to sepsis or septic shock, which are followed by generalized bacterial infections and bacterial pneumonia. This research displays the effect of bacterial lipopolysaccharide intrapulmonary admission in lab animals, hemostatic disorders in experimental ARDS, role of ribonucleases in respiratory tract pathology and the interconnection in between immune, hemostatic and enzymatic branches of homeostasis regulation. Increased expression of eosinophilic ribonucleases in lung tissue showed the connection between experimental ARDS and RNAse local activity. Serum ribonuclease activity showed a response to the release of proinflammatory cytokines aimed at correcting, among other things, hemostatic disorders. Thus, tissue ribonuclease expression and serum ribonuclease levels can serve as a criterion for assessing the intensity of immune responses in the context of respiratory diseases and also provide a rationale for the use of RNase-containing drugs for immunomodulation and the prevention of coagulation disorders.

Key words: *experimental study, ARDS, hemostasis, ribonucleases, immunothrombosis, DIC syndrome.*

Острый респираторный дистресс-синдром (далее ОРДС) – это неспецифическая реакция дыхательной системы, возникающая в ответ на повреждающие факторы различной этиологии, ведущее к повышению проницаемости сосудов лёгких, повышению массы лёгких и уменьшению аэрации лёгочной ткани. К причинам возникновения ОРДС относят как первичные, включающие в себя прямое повреждение паренхимы лёгких (инфекции респираторной системы, аспирационный синдром, ушиб лёгкого и т. д.), так и вторичные, то есть внелёгочные патологии (сепсис без первичного поражения лёгких, панкреатит, тяжёлая травма, множественные трансфузии и т. д.) [1, 2]. Факторами риска развития данного состояния являются гепатиты, циррозы, избыточная масса тела и ожирение, иммунодефициты и, согласно некоторым исследованиям, сахарный диабет, хотя в последнее десятилетие связь между тяжестью респираторных патологий и сахарным диабетом опровергается [3]. Несмотря на бóльшую частоту встречаемости ОРДС среди пациентов 75–84 лет, возраст 15–19 лет демонстрирует показатели около 16 на 100 000 населения, и вместе с этим возникают и обнаруживаются новые факторы, которые, вероятно, могут приводить к усугублению клиники заболевания (курение электронных сигарет и POD-систем, увеличение концентрации озона в городской местности и т. д.) [1]. Несмотря на достижения в области терапии, ОРДС остаётся значительной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов в критическом состоянии, с высокими показателями смертности, оценённых как 45 %–45 % для случаев разной степени тяжести.

Одним из патологических механизмов, лежащих в основе патогенеза ОРДС, является иммунотромбоз – взаимодействие системы иммунитета и системы свёртывания, приводящее к активации системы комплемента, агрегации тромбоцитов, возникновению нейтрофильных внеклеточных ловушек, или нетозов (NET), и повышению уровней эндотелиальных гликопротеинов; ключевую роль в иммунотромбозе играют Syk-связанный лектин С-типа 5A (CLEC5A) и Tall-подобный рецептор 2 (TLR2) при вирусных инфекциях [4], а также хемокиновый лиганд CXCR2, привлекающий нейтрофилы в очаг воспаления в лёгких [5]. Регуляция активности указанных систем позволит контролировать интенсивность иммунного ответа и предотвратить возникновение патологического процесса на молекулярном и, вследствие, на огранном уровне.

Рибонуклеазы (РНКазы) – ферменты, катализирующие распад рибонуклеиновой кислоты. Они являются одним из первых этапов защиты организма от РНК-содержащих вирусов, участвуют в созревании РНК в клетках, контроле роста кровеносных сосудов. Роль рибонуклеаз в различных иммунных процессах является предметом активных исследований; так, было обнаружено их свойство повышать чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическим молекулам [6], реагировать на системный воспалительный ответ, принимать участие в аллергических реакциях и аутоиммунных заболеваниях как хемоаттрактант и активатор иммунных клеток [7].

Цель исследования: охарактеризовать взаимодействие системы гемостаза, иммунной системы и рибонуклеазных механизмов на примере экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома у лабораторных животных.

Методы

Исследование было проведено с использованием крыс линии Wistar. Были отобраны здоровые самцы весом 200–220 г. ОРДС был смоделирован при помощи липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных палочек E. coli и Ps. aeruginosa, однократно вводившихся наркотизированным крысам внутрилёгочно, в сочетании с тромбопластин-кальциевой смесью, вводившейся внутривенно; животным группы контроля внутрилёгочно вводился физиологический раствор в аналогичном объёме [8]. Для исследования влияния рибонуклеаз на течение ОРДС использовался пептид рибонуклеазы человека 2 (RNASE2), вводившийся также внутрилёгочно. Наблюдение производилось в течение пяти или двадцати часов. Материалом для исследования служили цельная кровь, сыворотка крови, а также органы, полученные во время некропсии по окончании времени наблюдения. Были сформированы следующие группы животных:

1. Группа отрицательного контроля – введение физиологического раствора.

2. Модель 1 – введение ЛПС E. coli с целью формирования воспаления и картины дыхательной недостаточности, время наблюдения – 5 ч.

3. Модель 2 – введение ЛПС Ps. aeruginosa в сочетании с тромбопластин-кальциевой смесью с целью формирования тяжёлой дыхательной недостаточности и моделирования дисфункции системы свёртывания, время наблюдения – 5 ч.

4. Модель 2 + пептид RNASE2 – с целью фиксации изменений в течении респираторного дистресс-синдрома при повышении концентрации рибонуклеаз в паренхиме лёгких, время наблюдения – 5 ч.

5. Модель 3 – введение ЛПС Ps. aeruginosa в сочетании с тромбопластин-кальциевой смесью с целью формирования тяжёлой дыхательной недостаточности и моделирования дисфункции системы свёртывания, время наблюдения – 20 ч.

Извлечённые после некропсии органы взвешивались, для лёгких был определён лёгочный коэффициент. Фрагменты лёгких были исследованы с помощью гистологических и молекулярно-генетических методов (производители реагентов и оборудования для ПЦР: ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь; НПК «Синтол», Российская Федерация; ДТ-2, Российская Федерация). Цельная кровь была использована для общего анализа крови (анализатор: 5-дифф. IVet-5, Norma Instruments Zrt, Венгрия), сыворотка была применена для серологического исследования содержания цитокинов воспаления (производители наборов: Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., КНР; BTlab, КНР) и показателей гемостаза (производители: ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских технологий», Республика Беларусь; ЗАО «Спектроскопия, оптика, лазеры – авангардные разработки», Республика Беларусь).

Статистическая обработка и анализ результатов исследования осуществлялись с использованием табличного редактора Microsoft Office Excel и пакета программного обеспечения Statistica for Windows version 10. Сравнительный анализ независимых выборок по количественным признакам проводили с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA Манна–Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок и статистического критерия Стьюдента.

Для принятия решений о различии между выборками использовали *p*-уровень значимости. Анализ наличия взаимосвязей изучаемых показателей проведён с использованием расчёта коэффициента корреляции Пирсона (*r*) и его статистической значимости наличия связи при $p < 0,05$.

Результаты

В процессе наблюдения за животными было отмечено следующее: по сравнению с группой контроля, крысы опытных групп демонстрировали признаки дыхательной недостаточности, такие как одышку, хрипы, нарушение двигательной активности (три балла по шкале S. Irwin), а также тремор, пилоэрекцию и переворачивание. При макроскопическом осмотре органов после вскрытия отклонения от нормы были отмечены только в лёгких; они включали в себя диффузные кровоизлияния по всей паренхиме лёгких и воспалительный процесс, захватывающий преимущественно правое лёгкое. Гистологическое исследование ткани продемонстрировало картину краевое стояние нейтрофилов, отложение фибрина и тромбоцитов (рисунок 1, 2). Через 20 часов у крыс наблюдалась гистологическая картина «шокового лёгкого» с интенсивным отёком паренхимы органа и признаками пневмонии (рисунок 4). У контрольных животных после внутрилёгочного введения 0,9 % раствора хлорида натрия не было отмечено патологических проявлений.

Достоверных различий между лёгочными коэффициентами контрольных и опытных животных выявлено не было, однако пептид RNASE2 после его введения привёл к достоверному снижению массы лёгких относительно лабораторных животных с обозначенным патологическим процессом как в абсолютных показателях, так и в относительных [8, 9]. Концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке в экспериментальных моделях 5 часов наблюдения проявила достоверное повышение по сравнению с контролем, в то время как 20-часовая модель не показала повышения; также введение пептида рибонуклеазы не повлияло на концентрацию ИЛ-6 по сравнению с опытом (таблица 1). Местная активность экспрессии гена ИЛ-6 была значительно повышена в моделях 1, 3 и в модели 2 с пептидом рибонуклеазы 2. Повышение фактора некроза опухоли α (ФНО-α) наблюдалось только в модели с ЛПС E. coli; модель 3 с воспалением в течение 20 часов, напротив, продемонстрировала снижение ФНО-α. 2 модель ОРДС показала увеличение тромбинового времени (ТВ) по сравнению с контролем; модель 1 показала снижение протромбинового времени (ПВ), тогда как модели 2 и 3 не имели значительных различий с контролем. В модели 1 наблюдалось укорочение ТВ. Модель 1 показала значительное увеличение фибриногена (ФБ), тогда как в модели 2 снижение не было достоверным. Введение рибонуклеазы 2 также увеличивало показатель ФБ. Введение ЛПС кишечной и синегнойной палочки значительно увеличивало уровень D-димера. После внутрилёгочного введения ЛПС кишечной палочки наблюдалось почти двукратное повышение, аналогично и для ЛПС синегнойной палочки. Воспаление длительностью 20 часов также вызывало значительное увеличение D-димера, как и введение пептида RNASE2 также повышало D-димер.

Изменения в экспрессии генов рибонуклеаз под воздействием введённых препаратов проявились дифференцированно [9]. Экспрессия гена РНКазы 1 варьировала в зависимости от экспериментальной группы: наивысшие средние значения относительной экспрессии наблюдались в группах модель 2 и модель 3, тогда как наименьшие – в группе модель 1 и при внутрилёгочном введении панкреатической рибонуклеазы. Уровень экспрессии РНКазы 2 был относительно высоким в контрольной группе, а также в экспериментальной группе модель 1 и при внутрилёгочном введении панкреатической рибонуклеазы. Гены рибонуклеаз 4, 6 и 7 демонстрировали схожий уровень экспрессии, увеличиваясь в группе модель 2 и снижаясь в группе модель 1 и при введении панкреатической рибонуклеазы. Экспрессия гена рибонуклеазы 7 была наиболее выраженной в группе модель 1. Экспрессия гена рибонуклеазы 1 была зарегистрирована во всех группах, с максимальными значениями в группе модель 3 (рисунок 3).

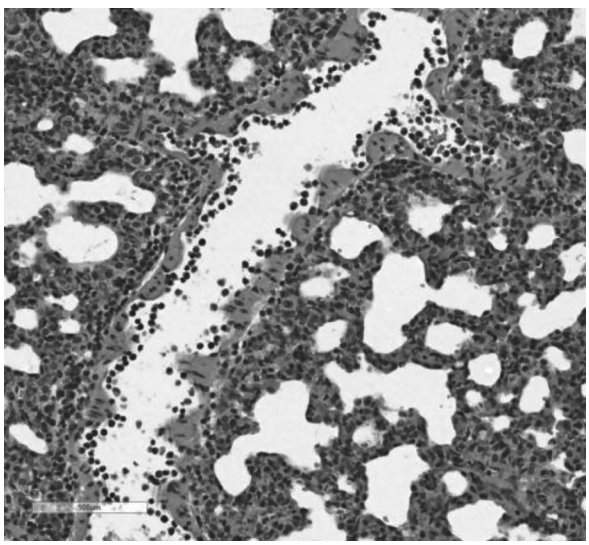


Рисунок 1. Краевое стояние нейтрофилов и адгезия к эндотелию лёгких крыс с экспериментальным ОРДС (5 часов). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив ×10

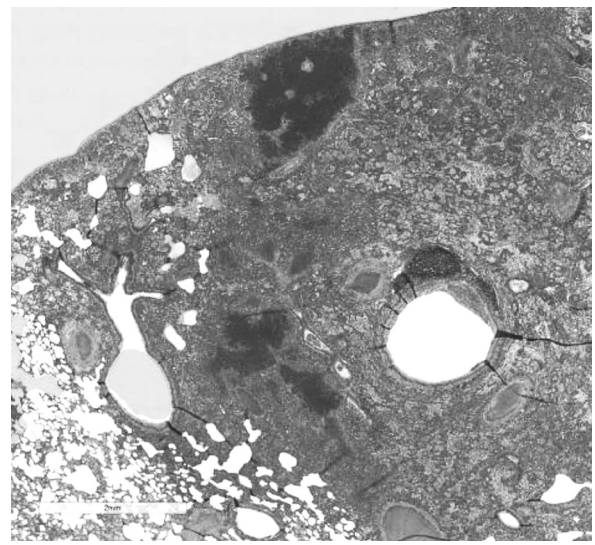
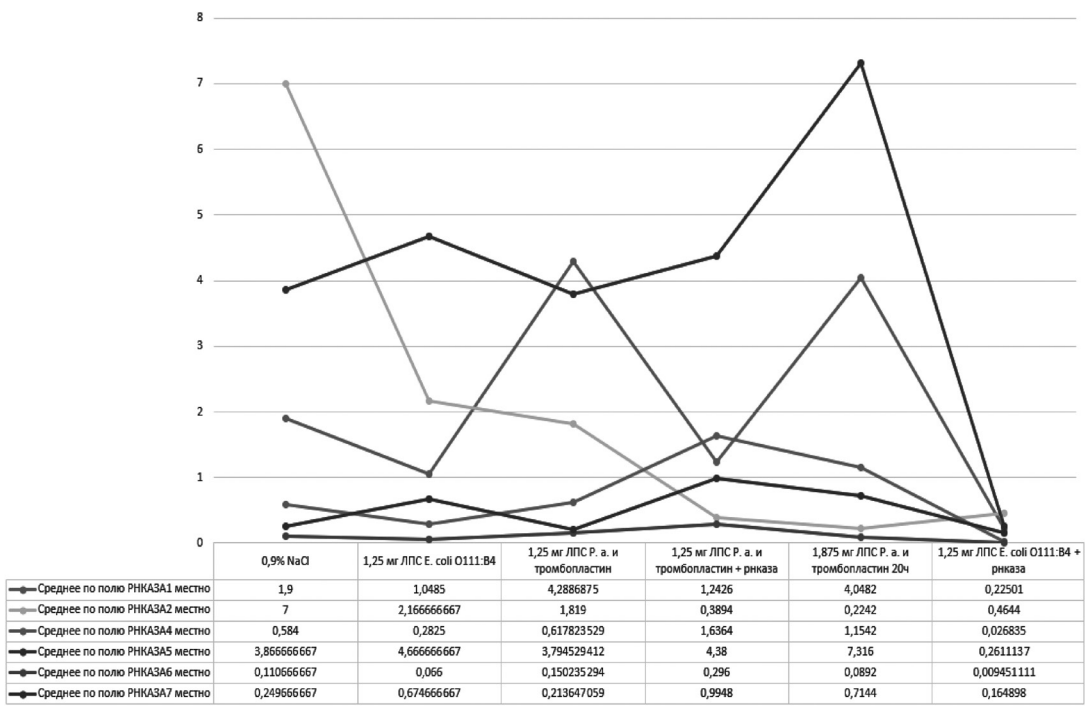


Рисунок 2. «Шоковое» лёгкое крыс с экспериментальным ОРДС (20 часов). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив ×10

Таблица 1. **Корреляционный анализ показателей лабораторных крыс экспериментальных групп**

Экспериментальная группа	Показатель	ТВ, с	ПВ, с	АПТВ, с	ФБ, г/л	ИЛ-6, пг/мл	TNF-α, пг/мл	D-димер, нг/мл	RNASE2, нг/мл	RNASE3, пг/мл
Отрицательный контроль	ЛК	0,169 (0,516)	0,167 (0,522)	–0,044 (0,846)	0,146 (0,688)	0,554 (0,032)	–0,130 (0,536)	–0,332 (0,226)	0,170 (0,638)	0,794 (0,006)
	ТВ, с	1,000	0,021 (0,937)	–0,654 (0,004)	–0,304 (0,393)	–0,116 (0,751)	–0,308 (0,229)	0,224 (0,533)	0,900 (0,037)	0,300 (0,624)
	ПВ, с		1,000	0,052 (0,844)	0,158 (0,663)	0,122 (0,738)	–0,064 (0,808)	–0,164 (0,651)	0,200 (0,747)	–0,900 (0,037)
	АПТВ, с			1,000	–0,070 (0,847)	–0,578 (0,024)	0,675 (0,001)	0,054 (0,849)	0,220 (0,542)	–0,182 (0,614)
	ИЛ-6, пг/мл					1,000	–0,714 (0,003)	–0,660 (0,007)	–0,188 (0,602)	0,055 (0,881)
Модель 1	ТВ, с	1,000	0,713 (0,001)	–0,152 (0,573)	–0,317 (0,269)	0,500 (0,667)	–0,700 (0,188)	–0,500 (0,667)	1,000	0,500 (0,667)
	ПВ, с		1,000	–0,128 (0,636)	–0,370 (0,192)	0,500 (0,667)	–0,900 (0,037)	–0,500 (0,667)	1,000	0,500 (0,667)
	АПТВ, с			1,000	0,117 (0,690)	0,733 (0,025)	–0,118 (0,676)	0,167 (0,668)	0,067 (0,865)	0,500 (0,170)
Модель 2	ТВ, с	1,000	0,394 (0,086)	0,063 (0,791)	0,403 (0,087)	0,498 (0,025)	0,370 (0,119)	–0,002 (0,992)	–0,447 (0,055)	–0,265 (0,272)
	АПТВ, с			1,000	–0,074 (0,764)	0,186 (0,431)	0,470 (0,042)	0,265 (0,259)	0,091 (0,710)	0,436 (0,062)
	ИЛ-6, пг/мл					1,000	0,512 (0,025)	0,260 (0,268)	0,019 (0,937)	–0,045 (0,865)
	RNASE2, нг/мл								1,000	0,673 (0,002)
Модель 2 и пептид RNASE2	ЛК	–0,082 (0,771)	0,288 (0,318)	–0,323 (0,260)	0,475 (0,165)	–0,420 (0,135)	1,000	–0,679 (0,005)	–0,311 (0,260)	0,168 (0,550)
	ТВ, с	1,000	0,345 (0,226)	–0,398 (0,159)	–0,742 (0,014)	0,270 (0,350)	0,300 (0,624)	0,064 (0,820)	0,064 (0,820)	–0,039 (0,889)
	ПВ, с		1,000	–0,374 (0,208)	–0,264 (0,460)	–0,410 (0,164)	–0,800 (0,200)	–0,715 (0,004)	–0,343 (0,230)	–0,288 (0,318)
	ИЛ-6, пг/мл					1,000	0,600 (0,285)	0,749 (0,002)	0,411 (0,144)	0,147 (0,615)
Модель 3	ТВ, с	1,000	0,286 (0,493)	–0,067 (0,865)	–	0,600 (0,285)	0,975 (0,005)	0,300 (0,624)	–0,700 (0,188)	0,500 (0,667)
	ИЛ-6, пг/мл					1,000	0,462 (0,434)	0,100 (0,873)	–0,900 (0,037)	–0,500 (0,667)



	0,9% NaCl	1,25 мг ЛПС E. coli O111:B4	1,25 мг ЛПС Р. а. и тромбопластин	1,25 мг ЛПС Р. а. и тромбопластин + рнказа	1,875 мг ЛПС Р. а. и тромбопластин 20ч	1,25 мг ЛПС E. coli O111:B4 + рнказа
Среднее по полю РНКАЗА1 местно	1,9	1,0485	4,2886875	1,2426	4,0482	0,22501
Среднее по полю РНКАЗА2 местно	7	2,166666667	1,819	0,3894	0,2242	0,4644
Среднее по полю РНКАЗА4 местно	0,584	0,2825	0,617823529	1,6364	1,1542	0,026835
Среднее по полю РНКАЗА5 местно	3,866666667	4,666666667	3,794529412	4,38	7,316	0,2611137
Среднее по полю РНКАЗА6 местно	0,110666667	0,066	0,150235294	0,296	0,0892	0,009451111
Среднее по полю РНКАЗА7 местно	0,249666667	0,674666667	0,213647059	0,9948	0,7144	0,164898

Рисунок 3. Динамика изменения местной экспрессии РНКаз в разных моделях

Обсуждение

При сопоставлении с контрольной группой, экспериментальная модель, основанная на внутрилёгочном воздействии липополисахарида кишечной палочки, демонстрирует выраженное сокращение интервалов ТВ и ПВ на фоне роста содержания ФБ и продуктов деградации фибрина, представленных D-димером. Подобная динамика свидетельствует о глубокой активации свёртывающей системы крови у подопытных животных, что в полной мере соответствует патофизиологической картине начальной стадии гиперкоагуляции при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Наблюдаемое повышение уровней ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови выступает достоверным индикатором системного воспалительного процесса, индуцированного воздействием бактериального эндотоксина. Проведённый статистический анализ также выявил тесную отрицательную сопряжённость между концентрацией ФНО-α и длительностью ПВ. Данная закономерность служит весомым научным аргументом, подтверждающим наличие и развитие феномена иммунотромбоза в рамках описанной модели острого респираторного дистресс-синдрома.

Профиль второй экспериментальной группы, сформированной путём сочетанного введения липополисахарида синегнойной палочки и тромбопластин-кальциевой смеси, во многом перекликается с показателями первой модели в активности фибринолитической системы и уровня провоспалительных медиаторов. Тем не менее, интервал ТВ у данных лабораторных животных характеризуется отчётливым удлинением по отношению к контрольным значениям. При этом статистический анализ подтвердил наличие прямой корреляционной связи между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и продолжительностью ТВ в этой группе. Описанные сдвиги выступают прямым следствием дополнительного экзогенного поступления тромбопластина, вызывающего запуск коагуляционного каскада, из-за чего к финальному этапу периода наблюдения патологический процесс закономерно переходит из начальной фазы гиперкоагуляции во вторую, гипокоагуляционную стадию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. В рамках данной модели острого респираторного дистресс-синдрома также фиксируется сильная положительная взаимосвязь между сывороточными концентрациями второй и третьей рибонуклеаз А. Подобная сопряжённость позволяет предположить, что увеличение выработки третьей рибонуклеазы стимулирует сопутствующий синтез второй рибонуклеазы, несмотря на то, что её количественный прирост может выглядеть менее выраженным при сопоставлении с данными контрольной группы животных.

Во второй экспериментальной модели, характеризующейся внутрилёгочным введением пептида RNASE2 на фоне воздействия липополисахарида синегнойной палочки и тромбопластин-кальциевой смеси, при сопоставлении с контрольными значениями зафиксирован выраженный прирост содержания ФБ, D-димера и ИЛ-6. Подобная динамика прослеживается и в других опытных группах, однако в данном случае показатели тромбинового и протромбинового времени сохранили стабильность. Отсутствие сдвигов в данных временных интервалах позволяет сделать обоснованный вывод о непосредственном участии экзогенного фермента в регуляции механизмов свёртывания крови. В пользу данного предположения свидетельствует обнаруженная в этой модели сильная обратная взаимосвязь между длительностью ПВ и концентрацией D-димера, а также прямая зависимость между уровнем ключевых провоспалительных цитокинов и содержанием продуктов расщепления фибрина. Эти корреляционные паттерны указывают на связь иммунного ответа и процессов фибринолиза под модулирующим влиянием вводимого белка.

Проведённое молекулярно-генетическое изучение лёгочной паренхимы у подопытных животных как контрольной, так и экспериментальных групп позволило наглядно продемонстрировать активацию рибонуклеазной ферментативной системы в условиях развития экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома. Полученные результаты подтверждают функциональную значимость данных энзимов в патологическом процессе.

Активность первой рибонуклеазы во второй экспериментальной группе находится в состоянии выраженной обратной зависимости от содержания D-димера в сыворотке крови подопытных животных, что даёт основания предполагать наличие у данного фермента способности подавлять интенсивность воспалительного процесса. Тем не менее, в условиях прямого внутрилёгочного воздействия фрагмента второй рибонуклеазы усиление транскрипции гена первой рибонуклеазы сопряжено со значимым сокращением интервала ТВ, что указывает на изменение динамики коагуляции.

Белок, идентифицируемый как эозинофильный нейротоксин (рибонуклеаза 2), также вносил существенный вклад в трансформацию параметров гемостаза. В рамках описываемой модели уровень его генетической экспрессии и системная концентрация D-димера были связаны отрицательной зависимостью, что полностью повторяет закономерность, ранее выявленную для первой рибонуклеазы. Кроме того, при использовании внешнего ферментативного препарата в данной группе интенсивность работы гена второй рибонуклеазы в лёгочной паренхиме обнаружила обратную сопряженность с общим уровнем ИЛ-6 и системным содержанием самого нейротоксина. Таким образом, наблюдался специфический патофизиологический диссонанс: на фоне нарастания общего количества данного белка в системном кровотоке его локальный синтез непосредственно в тканях лёгкого подвергался значительному угнетению.

Биологическая роль третьей рибонуклеазы оказалась неразрывно связана с динамикой воспалительного процесса, о чем свидетельствует её существенное количественное нарастание в каждой из исследованных опытных групп по сравнению с показателями интактных животных. В то же время, внутрилёгочное введение пептидного фрагмента второй рибонуклеазы оказало модулирующее воздействие на интенсивность последующей выработки данного энзима, что подтверждается наличием статистически достоверных различий между основной экспериментальной моделью и группой, получавшей дополнительную терапевтическую нагрузку.

В ходе исследования была обнаружена сильная положительная взаимосвязь между общим системным уровнем третьей рибонуклеазы и интенсивностью ло-

кальной экспрессии пятой рибонуклеазы в тканях. Данный факт указывает на сложный характер взаимодействия различных представителей этого семейства белков в реализации иммунного ответа. Будучи ангиогенином, пятая рибонуклеаза проявляет выраженные противовоспалительные свойства, которые по своей функциональной направленности противоположны эффектам третьей рибонуклеазы. Функционирование этой системы позволяет организму поддерживать необходимый гомеостатический баланс, своевременно переключаясь между механизмами активации и подавления иммунных реакций.

Помимо вышеуказанных факторов, значимый вклад в защитный потенциал организма вносит седьмая рибонуклеаза. Согласно данным корреляционного анализа, интенсификация работы гена, кодирующего этот белок в паренхиме лёгких, находится в прямой обратной зависимости от концентрации ФНО-α в системном кровотоке. Кроме того, этот фермент является ещё одним ключевым звеном рибонуклеазной системы, демонстрирующим активный синтез именно в ответ на введение фрагмента второй рибонуклеазы, что подчёркивает его роль в поддержании местной резистентности лёгочной ткани.

На основании проведённых исследований и анализа данных по моделям экспериментального ОРДС можно заключить, что внутрилёгочное введение липополисахарида вызывает как местный, так и системный воспалительный ответ, маркерами которого являются повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α). Модель с использованием ЛПС E. coli характеризуется классической первой фазой ДВС-синдрома с укорочением тромбинового и протромбинового времени; модель с использованием ЛПС P. aeruginosa и тромбопластина демонстрирует более тяжёлое течение с быстрым переходом во вторую фазу ДВС-синдрома, что проявляется удлинением тромбинового времени и ростом уровня D-димера. Семейство рибонуклеаз А (РНКазы) выступает как в роли ферментов, деградирующих РНК, но в том числе и как регуляторная система, модулирующая иммунотромбоз. РНКаза 1 проявляет выраженные противовоспалительные свойства, однако её влияние на гемостаз контекстно зависимо: при введении экзогенных белков она может способствовать ускорению свёртывания. РНКаза 2 (эозинофильный нейротоксин) оказывает протективное действие, подавляя системную воспалительную реакцию (обратная корреляция с ИЛ-6). При экзогенном введении фрагмента RNASE2 наблюдается значимая стабилизация показателей свёртывания (ТВ и ПВ) даже на фоне воспаления, что указывает на её участие в поддержании коагуляционного гомеостаза. Третья рибонуклеаза является активным маркером воспаления, тогда как пятая (ангиогенин) выступает её антагонистом. Они представляют собой бинарную регуляторную систему, обеспечивающую гомеостатическое равновесие, при котором проангиогенный потенциал и противовоспалительная активность РНКазы 5 выступают физиологическим контррегулятором, ограничивающим избыточную иммунологическую реактивность, индуцированную РНКазой 3. РНКаза 7 идентифицирована как дополнительный фактор защиты лёгочной ткани. Её экспрессия активируется в ответ на введение фрагмента RNASE2 и напрямую коррелирует со снижением уровня ФНО-α, что подтверждает её роль в купировании цитокинового шторма.

Система рибонуклеаз является интегральным звеном в патогенезе ОРДС и ассоциированного с ним иммунотромбоза. В то время как одни представители семейства (РНКаза 3) способствуют развитию воспаления, другие (РНКазы 1, 2, 5, 7) выполняют защитные, противовоспалительные и антитромботические функции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Ma*, W. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies / W. Ma, S. Tang, P. Yao [et al.] // Sig Transduct Target Ther. – 2025. – № 10. – P. 75. – https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9.

2. *Александрович*, Ю. С. Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике: диагностика и интенсивная терапия. Обзор литературы / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Колодяжная // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – № 1.

3. *Boyle*, A. J. Identifying associations between diabetes and acute respiratory distress syndrome in patients with acute hypoxemic respiratory failure: an analysis of the LUNG SAFE database / A. J. Boyle [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – Art. 268. – doi: 10.1186/s12929-022-00832-z.

4. *Thomas*, K. Alveolar epithelial and vascular CXCR2 mediates transcytosis of CXCL1 in inflamed lungs / K. Thomas [et al.] // Nat. Commun. – 2025. – Vol. 16. – Art. 4846. – https://doi.org/10.1038/s41467-025-60174-w.

5. *Покровский*, В. С. Рибонуклеазы с антипролиферативной активностью: молекулярно-биологические и биохимические свойства / В. С. Покровский, Е. М. Трещалина, Н. В. Андронова, С. М. Деев // Клиническая онкогематология. – 2016. – № 2.

6. *Sun*, D. The role of human ribonuclease A family in health and diseases: A systematic review / D. Sun, C. Han, J. Sheng // iScience. – 2022. – Vol. 25, № 11. – Art. 105284. – doi: 10.1016/j.isci.2022.105284.

7. *Моделирование* острого респираторного дистресс-синдрома у лабораторных животных / М. А. Матлакова [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2022. – Вып. 12, т. 2: Фундаментальная наука – медицине. Фармация. – С. 50–57.

8. *Матлакова*, М. А. Моделирование острого респираторного дистресс-синдрома с нарушениями гемостаза у крыс / М. А. Матлакова, К. И. Павлов, Т. Г. Метелица, Г. А. Курклинская, А. М. Наборовская, Л. М. Кундельская, Е. В. Чегодаева, Л. В. Бутько, Ж. А. Макаревич // Лечебное дело. – 2023. – № 3(86). – 28–33 с.

9. *Матлакова*, М. А. Роль рибонуклеаз в иммунопатогенезе экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома / М. А. Матлакова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – Гродно: ГрГМУ, 2023. – Т. 21, № 4. – С. 364–367.

References

1. *Ma*, W., Tang S., Yao P. et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies // Sig Transduct Target Ther. – 2025. – № 10. – P. 75. – https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9.

2. *Aleksandrovich*, Yu. S. Ostryy respiratornyy distress-sindrom v pediatricheskoy praktike: diagnostika i intensivnaya

terapiya. Obzor literatury [Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Practice: Diagnosis and Intensive Care. A Literature Review] / Yu. S. Aleksandrovich, K. V. Pshenisnov, V. I. Kolodyazhnaya // Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. – 2024. – № 1 [In Russian].

3. *Boyle*, A. J. Identifying associations between diabetes and acute respiratory distress syndrome in patients with acute hypoxemic respiratory failure: an analysis of the LUNG SAFE database / A. J. Boyle [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – Art. 268. doi: 10.1186/s12929-022-00832-z.

4. *Thomas*, K. Alveolar epithelial and vascular CXCR2 mediates transcytosis of CXCL1 in inflamed lungs / K. Thomas [et al.] // Nat. Commun. – 2025. – Vol. 16. – Art. 4846. https://doi.org/10.1038/s41467-025-60174-w

5. *Pokrovskiy*, V. S. Ribonukleazy s antiproliferativnoy aktivnost'yu: molekulyarno-biologicheskiye i biokhimicheskiye svoystva [Ribonucleases with antiproliferative activity: molecular-biological and biochemical properties] / V. S. Pokrovskiy, Ye. M. Treshchalina, N. V. Andronova, S. M. Deyev // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2016. – № 2.

6. *Sun*, D. The role of human ribonuclease A family in health and diseases: A systematic review / D. Sun, C. Han, J. Sheng // iScience. – 2022. – Vol. 25, № 11. – Art. 105284. – doi: 10.1016/j.isci.2022.105284.

7. *Modelirovaniye* ostrogo respiratornogo distress-sindroma u laboratornykh zhivotnykh [Modeling acute respiratory distress syndrome in laboratory animals] / M. A. Matlakova [et al.] // BGMU v avangarde meditsinskoy nauki i praktiki: retsenzir. yezhegod. sb. nauch. tr.: v 2 t. / M-vo zdravookhr. Resp. Belarus', Bel. gos. med. un-t; pod red. S. P. Rubnikovicha, V. A. Filonyuka. – Minsk, 2022. – Vyp. 12, T. 2: Fundamental'naya nauka – meditsine. Farmatsiya. – S. 50–57.

8. *Matlakova*, M. A. Modelirovaniye ostrogo respiratornogo distress-sindroma s narusheniyami gemostaza u krys [Modeling acute respiratory distress syndrome with hemostatic disorders in rats] / M. A. Matlakova, K. I. Pavlov, T. G. Metelitsa, G. A. Kurklinskaya, A. M. Naborovskaya, L. M. Kundel'skaya, Ye. V. Chegodayeva, L. V. But'ko, Zh. A. Makarevich // Lechebnoye delo. – 2023. – № 3(86). – S. 28–33.

9. *Matlakova*, M. A. Rol' ribonukleaz v immunopatogeneze eksperimental'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma [The role of ribonucleases in the immunopathogenesis of experimental acute respiratory distress syndrome.] / M. A. Matlakova // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. – Grodno: GrGMU, 2023. – Vol. 21, № 4. – S. 364–367.

Поступила 14.05.2026 г.