

**ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II
В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ**

© А.В. Михеев, С.Н. Трушин

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Актуальность. Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенез формирования буллезной эмфиземы легких у лиц молодого возраста окончательно не установлен. В статье рассматривается роль Transforming growth factor – beta, как стимулятора фиброгенеза и индикатора степени развития буллезной эмфиземы легких. К стимуляторам фиброгенеза относится и ангиотензин-II.

Цель. Изучить в эксперименте влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана) на процессы ремоделирования стенки бронхов и легочной ткани у крыс с папаин-индуцированной буллезной эмфиземой легких.

Материалы и методы. Материалом исследования стали 70 самок крыс линии Wistar, которые были рандомизированы в 2 группы: контрольная и основная. У животных основной группы моделирование эмфиземы легких проводили модифицированным методом экспериментальной папаиновой эмфиземы. Крысы с моделированной эмфиземой легких были случайным образом распределены на 2 подгруппы: 1-ая использовалась в качестве контроля модели эмфиземы легких; 2-ой – через 12-24 часа после интратрахеальной инсталляции протеолитического фермента, в желудок вводили расчетную дозу антагониста AT1-рецептора ангиотензина II (лозартана). Постановка реакций проводилась методом парных сывороток. При выведении животных из эксперимента осуществлялся забор сердечно-легочного комплекса для дальнейшего морфологического исследования.

Результаты. По результатам проведенного исследования, выявилась тесная взаимосвязь между ангиотензином-II и TGF beta. Ангиотензин II, влияя на определенные механизмы в фибробластах, повышает активность TGF beta. На фоне повышенного уровня TGF beta в легочной ткани более выражены процессы образования соединительной ткани, это, вероятно, приводит к укреплению каркаса межальвеолярных перегородок и стенок альвеол, что может препятствовать прогрессированию развития эмфиземы.

Выводы. В эксперименте выявлено влияние препарата из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартан) на процессы ремоделирования легочной ткани у крыс с папаин-индуцированной буллезной эмфиземой легких, опосредованное повышением активности трансформирующего фактора роста (TGF beta). Возможность применения лекарственных препаратов этой группы в клинической практике.

Ключевые слова: эмфизема лёгких; TGF beta; ангиотензин-II; лозартан.

**EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS IN TREATMENT
OF EXPERIMENTAL BULLOUS PULMONARY EMPHYSEMA**

A.V. Mikheev, S.N. Trushin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



Background. Despite numerous studies, the etiopathogenesis of bullous emphysema in lungs of young people has not been finally understood. The article describes the role of transforming growth factor – beta (TGF- β) as an inducer of fibrogenesis and indicator of the degree of development of bullous emphysema. Angiotensin II is also referred to stimulators of fibrogenesis.

Aim. The aim of the work was to study in experiment the influence of antagonists of angiotensin-II receptor (Losartan) on remodeling of the bronchial wall and pulmonary tissue in rats with papain-induced bullous emphysema.

Materials and Methods. The study was conducted on 70 female Wistar rats randomized into two groups: the control group and the experimental group. Lung emphysema in the animals of the main group was modeled using a modified method of the papain-induced emphysema. Rats with induced emphysema were randomly divided into two subgroups. The 1st group was used as a control model of emphysema. The animals of the second group were introduced the calculated dose of angiotensin-II receptor antagonist (losartan) into the stomach in 12-24 hours after intratracheal instillation of the proteolytic enzyme. A method of paired sera was used. After withdrawal of the animals from the experiment, pneumocardial tissue samples were taken from them for further morphological study.

Results. The results of the study revealed a close relationship between angiotensin-II and TGF- β . Angiotensin-II influencing certain mechanisms in fibroblasts, increases the activity of TGF- β . With the underlying elevated level of TGF- β in the lung tissue, the processes of formation of connective tissue were more expressed that probably led to strengthening of interalveolar septa and alveolar walls which may prevent progress of emphysema.

Conclusions. In the experiment the influence of preparation from the group of angiotensin II receptor antagonists (losartan) on the processes of remodeling of lung tissue in rats with papain-induced bullous pulmonary emphysema mediated by increase in the activity of the transforming growth factor (TGF beta), was identified. Possibility of use of medical drugs of this group in clinical practice in patients with bullous pulmonary emphysema requires further study.

Keywords: *pulmonary emphysema; TGF beta; angiotensin-II; Losartan.*

Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенез формирования буллезной эмфиземы легких у лиц молодого возраста окончательно не установлен. Впервые о роли сосудистого компонента в развитии эмфиземы легких (БЭЛ) высказался российский ученый Э.Б. Изаксон (1870). По его мнению, буллезная трансформация легочной ткани обусловлена микротромбозом капиллярного русла и, как следствие, разрушением межальвеолярных перегородок [1]. В последующем сосудистая теория происхождения БЭЛ получила дальнейшее развитие. Некоторые авторы в при проведении ангиопульмонографии обнаружили неполноценность сосудов в области «плаща» легкого. В настоящее время наибольшее признание среди пульмонологов и торакальных хирургов получила протеазно-антипротеазная

(ферментативная) гипотеза происхождения буллезной эмфиземы легких. В 1963 г. С.В. Laurel и S. Ericsson впервые сообщили о том, что у 60% больных с тяжелым дефицитом α 1-антитрипсина (ААТ) наблюдались признаки выраженной эмфиземы [2]. Однако окончательно роль сосудистого компонента в развитии БЭЛ до настоящего времени не установлена. Не исключается травма эндотелия, в том числе нейтрофильной эластазой, что может служить одним из звеньев патогенеза БЭЛ.

Несмотря на сравнительную редкость в популяции людей с врожденным дефицитом α 1-антитрипсина, все-таки считается, что высокая частота эмфиземы объясняется именно этим фактором, особенно у курильщиков [3].

Множество экспериментов доказали, что α 1-антитрипсин вызывает резкую ин-

гибицию нейтрофильной эластазы. Дисбаланс в системе «протеазы – антипротеазы» носит, по-видимому, местный, воспалительный характер, и лизис эластического каркаса легкого обусловлен превалированием нейтрофильной эластазы в очаге воспаления. Это подтверждают данные других исследователей, которые отмечают неэффективность специфической антипротеазной терапии у данной группы больных.

Обращает на себя внимание, что ни одна из представленных в литературе теорий не может в полной мере ответить на вопрос о причинах развития буллезных изменений в легких.

Механизм образования и роста булл во многом еще не ясен. В большинстве работ указывается, что буллезная эмфизема легких является следствием постепенного истончения и разрыва альвеол с образованием клапанного механизма и постепенным поступлением воздуха во вновь возникшую полость. Чаще всего в результате воспаления и образования участков фиброза развивается неравномерное сопротивление стенок альвеол току воздуха с образованием полости. Повторные инфекции с последующей бронхиолярной облитерацией усиливают воздушную ловушку и связанное с ней растяжение полости альвеол. Растяжение вызывает нарушение перфузии стенок альвеол, что приводит к их деструкции.

David G. Morris в экспериментальном исследовании выявил у мышей ген, ответственный за продукцию в их организме белка-интегрина, регулирующего активность трансформирующего ростового фактора (TGF- β) [4]. TGF- β (Transforming growth factor – beta) – цитокин, играющий важную роль в формировании фиброзной ткани в легких. TGF- β – белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. TGF- β инициирует апоптоз в большинстве типов клеток. TGF- β , как полагают, играет важную роль в регуляции работы иммунной системы.

Этот представитель цитокинов участвует в развитии и прогрессировании

сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета злокачественных опухолей, синдроме приобретённого иммунодефицита (СПИД) и др.

Повышение концентрации TGF- β определялось в сыворотке крови детей с хроническими и рецидивирующими бронхитами, что может служить прогностическим критерием необратимой морфологической перестройки легочной паренхимы в дальнейшем [5]. Ведутся исследования по изучению влияния TGF- β на процессы ремоделирования бронхов у пациентов с бронхиальной астмой. Известно, что TGF- β активно участвует в процессе фиброобразования, стимулируя пролиферацию гладкомышечных элементов и их гиперплазию в стенке бронхов.

К стимуляторам фиброгенеза относятся и ангиотензин II. Существует тесная взаимосвязь между ангиотензином II и TGF- β . Ангиотензин II, влияя на определенные механизмы в фибробластах, активизирует активность TGF- β , что увеличивает организацию белков межклеточного матрикса и вызывает фиброз [6].

У человека известно несколько подтипов рецепторов ангиотензина II, однако наиболее полно изучены лишь два из них – подтипы AT₁ и AT₂.

Рецепторы подтипа AT₁ имеются в различных органах и тканях: сердце, печень, легкие, гладкая мускулатура сосудов, почки.

Основные эффекты ангиотензина II в организме опосредуются AT₁-рецепторами: пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы и гипертрофия кардиомиоцитов, секреция вазопрессина, эндотелина-1, артериальная вазоконстрикция, высвобождение ренина и др.

В условиях блокады рецепторов подтипа AT₁ ангиотензин II оказывает иные и чаще благоприятные эффекты в организме человека. В исследованиях у лабораторных животных показано, что рецепторы этого подтипа участвуют в регуляции процессов апоптоза и регенерации тканей. Их стимуляция приводит к

ингибированию пролиферации и гипеплазии эндотелиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Не исключается, что в условиях блокады АТ₁-рецепторов на фоне модуляции эндотелия возрастает продукция и высвобождение оксида азота (NO) что приводит к снижению агрегации тромбоцитов и вазодилатации. Таким образом, обеспечивается кардиопротективное и органопротективное действие и антигипертензивный эффект [7-9].

Цель – изучить в эксперименте влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана) на процессы ремоделирования стенки бронхов и легочной ткани у крыс с папаин-индуцированной буллезной эмфиземой легких.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное контролируемое исследование. Исследование проводилось в соответствии с Приложением №8 к «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 6.04.1973 №1045-73.

Материалы и методы

70 самок крыс линии Wistar массой 200-250 г были случайным образом распределены в 2 группы: контрольная и основная. Животные контрольной группы (n=10) в ингаляционной камере с экспозицией 60 мин. ингаляционно получали 0,9% раствор NaCl, подача осуществлялась через компрессионный небулайзер. У животных основной группы (n=60) моделирование эмфиземы легких проводили модифицированным методом экспериментальной папаиновой эмфиземы [10], путем ингаляционного введения 2% раствора карипазина (папаин 350 ПЕ из расчета 3 мг/100 г) с экспозицией 60 мин., также с использованием разработанной ингаляционной камеры. От предлагаемой в литературе модели эмфиземы легких, воспроизводимой путем инъекции папаина непосредственно в трахею, мы вынуждены были отказаться из-за низкой ее воспроизводимости и высокой летальностью лабораторных животных, что было обусловлено развивающимся отеком легких.

Крысы с моделированной эмфиземой легких были рандомизированы на 2 подгруппы: 1-ая группа использовалась в качестве контроля модели эмфиземы легких; 2-ой группе через 12-24 часа после интратрахеальной инсталляции протеолитического фермента, в желудок вводили расчетную дозу антагониста АТ₁-рецептора ангиотензина II (лозартана).

Выведение животных из эксперимента осуществляли через 10-14, 30 и 60 суток, с предварительным забором венозной крови с последующим определением концентрации трансформирующего фактора роста-β (TGF-β1). В контрольной группе также осуществляли исследование этих показателей через 10 суток после инсталляции 0,9% раствора NaCl и перед выведением животных из эксперимента.

Для определения активности и TGF-β1 использовались наборы реактивов фирмы Bender Medsystems (Швейцария). Исследование проводилось на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (зав. лабораторией доц. Никифоров А.А.) методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя. Постановка реакций проводилась методом парных сывороток. При несоответствии результатов пара выбраковывалась.

Газовая доза лозартана рассчитывалась по формуле:

$$R = \frac{m \times D}{C}$$

где m – масса животного (кг); D – дозировка действующего вещества (мг/кг); C – концентрация действующего вещества в препарате, мг/мл (или мг/таб).

При выведении животных из эксперимента осуществлялся забор сердечно-легочного комплекса для дальнейшего морфологического исследования.

Результаты и их обсуждение

Полученные показатели уровня TGF-β1 по группам представлены в таблице 1.

При определении концентрации трансформирующего фактора роста-β (TGF-β1) в сравниваемых группах в разный временной интервал отмечено,

Таблица 1

Уровень TGF- β в сыворотке крови лабораторных животных

Сроки	Норма (в г/мл)	Контрольная группа (0,9% NaCl)	Основная группа	
			Инг. Карипазин 2% 60мин	Инг. Карипазин 2%+лозартан
10 сут	69300	64562,5 \pm 6685,44	63750 \pm 2855,09	621830 \pm 2789,1
14 сут		-	51903,13 \pm 3246,74	89570 \pm 20799,33
1 мес		-	72055 \pm 8212,92	70672,5 \pm 5146,36
2 мес		-	50703,13 \pm 5113,49	61100 \pm 4430,85

что в целом показатель находился в пределах границ нормы (табл. 1).

Однако в основной группе к 10-14 дню отмечен избыточный уровень TGF- β 1 в сыворотке крови, достоверно превышающий аналогичный показатель в контрольной группе. Указанные изменения, вероятно, свидетельствуют о фармакологическом эффекте лозартана и блокаде рецепторов AT1-рецептора ангиотензина II, что и привело к увеличению концентрации указанного цитокина в сыворотке крови. К 2-му месяцу как в контрольной, так и в основной группе показатели находились в пределах границ нормы.

Морфологическая оценка легких. В течении 10 суток лабораторным животным в виде ингаляций вводился 0,9% физиологический раствор с экспозицией 60 мин, по истечении данного времени в легких отмечался умеренный отек межочечной ткани и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, воспалительной инфильтрации не наблюдалось.

При морфологической оценке групп лабораторных животных, получавших ингаляции 2% карипазина и выведенных из эксперимента на 10-14 сутки, картина в легких отличалась мозаичностью проявлений. В легких выявлялся альвеолярный отек, участки расширения и неполного спадения альвеол, местами стенки альвеол истончены, разорваны, в просвете бронхиол скопления эозинофилов, слущенных эпителиоцитов, единичных мононуклеаров, сосуды межальвеолярных перегородок с утолщенной стенкой за счет отека, полнокровны, в отдельных сосудах отмечалось краевое стояние лейкоцитов. Часть бронхов умеренно расширена, в слизистой оболочке отмечалась гиперплазия бокаловидных клеток средней степени выраженности с повышением секреторной активности, умеренно выраженная гиперплазия бронхоальвеолярной легочной ткани (БАЛТ). Перибронхиально и периваскулярно выявлялась очаговая лейкоцитарная инфильтрация (рис. 1).

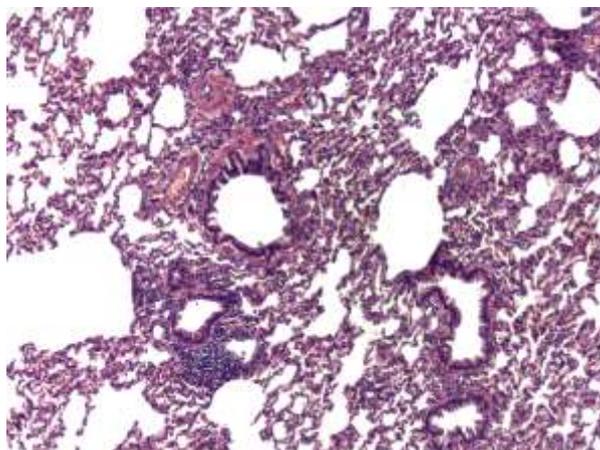


Рис. 1. Участки расширения альвеол с полнокровием сосудов межальвеолярных перегородок, часть бронхов умеренно расширена, перибронхиальные воспалительные инфильтраты

При морфологическом исследовании легких лабораторных животных через месяц от начала эксперимента отмечаются более выраженные изменения по сравнению с предыдущей группой, характеризующиеся более выраженными гиперпластическими процессами в эпителии бронхов и гиперплазией БАЛТ, полнокровием сосудов межальвеолярных перегородок. Во всех случаях отмечалась диффузная эмфизема и интерстициальный альвеолит, во многих случаях наблюдался ателектаз, явления бронхоспазма. Стенка сосудов утолщена за счет плазматического пропитывания, с деструкцией стенок, в отдельных полях зрения с периваскулярными

кровоизлияниями, мелкие артерии склерозированы. В альвеолярных перегородках, вокруг сосудов происходит разрастание соединительной ткани (рис. 2).

При ингаляции 2% карипазина в течение 2 месяцев в легких крыс отмечаются все те же признаки тканевой дискомплексации в виде очагов дистелектаза и эмфиземы, так же выявлялись утолщения межальвеолярных перегородок за счет значительной лимфоидногистиоцитарной инфильтрации, появления лимфоидных фолликулов с широкими центрами размножения, утолщение эндотелия сосудов, в полости альвеол выявлялись макрофаги, слущенный эпителий.

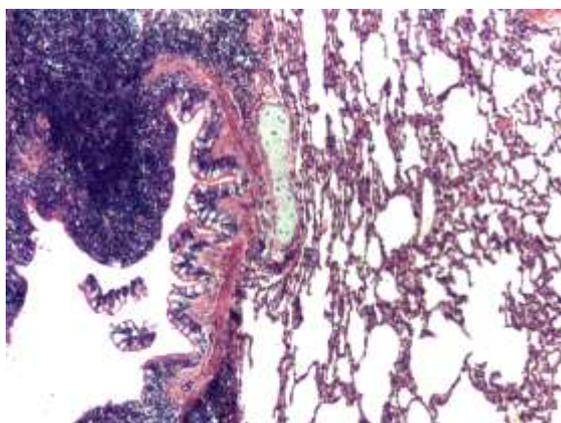


Рис. 2. БАЛТ перибронхиально, очагово расположенные, с признаками умеренно выраженной гиперплазии. Эмфизематозно измененная ткань легкого

Изменения в легких приобретали признаки затяжного воспалительного процесса, что проявлялось фиброзированием не только периваскулярно, но и в интерстиции межальвеолярных перегородок.

Изменения в легких на фоне ингаляции 2 % карипазина в течение 2 месяцев носили характер интерстициальных с перибронхиальными и межальвеолярными компонентами (рис. 3).

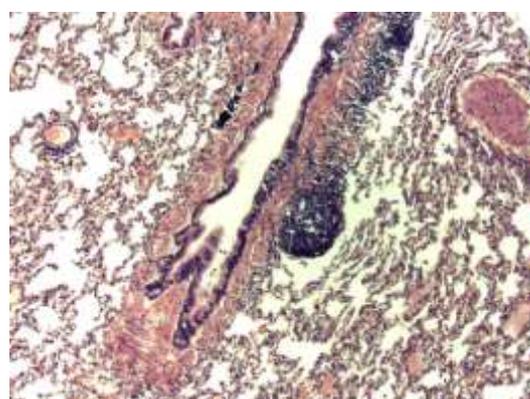
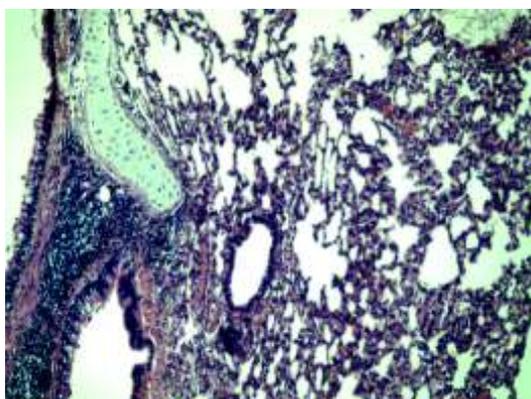


Рис. 3. Морфологические изменения легких крыс при ингаляции 2% карипазина в течение 2 месяцев

У лабораторных животных, получавших расчетную дозу лозартана и выведенных из эксперимента на 10-14 сутки, в большинстве случаев сохраняется интерстициальный альвеолит и диффузная эмфизема, в стенках сосудов явления плазматического пропитывания и деструкции, очаговая периваскулярная воспалительная инфильтрация, мелкие артерии склерозиро-

рованы. В межальвеолярных перегородках и вокруг сосудов происходит разрастание соединительной ткани, отмечается слабо выраженная ШИК – положительная реакция. Обращает на себя внимание процесс фиброобразования в окружности бронхов и периваскулярный склероз с рыхло расположенными клеточными элементами (рис. 4).

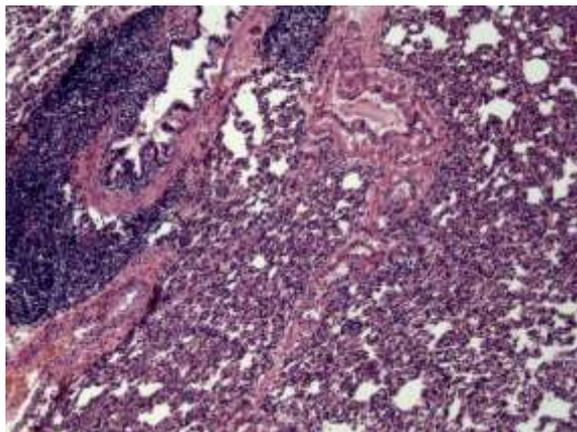


Рис. 4. Морфологические изменения легких крыс на фоне введения лозартана 10-14 сутки. Фиброз в окружности бронхов и периваскулярный склероз с рыхло расположенными клеточными элементами

На фоне введения лозартана в течение 1 месяца в легочной ткани отмечается очаговый альвеолярный отек, участки расширения альвеол и поля неполного спадения альвеол с полнокровием сосудов и эритростазами, в просветах мелких бронхов слущенный эпителий, стенки бронхиол с очаговыми кровоизлияниями, часть бронхов спавшиеся, в пределах нескольких ацинусов в просветах альвеолярных ходов и мелких бронхов слущенный эпителий, умеренно выраженная гиперплазия бокаловидных клеток в слизистой сегментарных бронхов, гиперсекреция бронхиальной слизи, явления бронхоспазма, полнокровие межальвеолярных перегородок. Умеренно выраженный перибронхиальный и периваскулярный отек, диффузно-очаговое интерстициальное воспаление легких, очаговый или диффузный пневмосклероз, гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани, во

многих случаях отмечалась гиперплазия лимфоидных фолликулов селезенки с преимущественной активацией В-зависимых зон (рис. 5).

Ингаляции 2% карипазина+лазартан в течение 2 месяцев. В данные сроки наблюдения выявляется перибронхиальный и периваскулярный фиброз, где ранее определялись очаговые умеренно выраженные клеточные инфильтраты. Периваскулярный фиброз более выражен, чем в межальвеолярных перегородках.

Наряду с процессами фиброобразования выявлялись повышенная сосудистая проницаемость, очаговая лимфоидногистиоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок, перибронхиальных и периваскулярных зон, десквамация и регенерация эпителиоцитов. Такие изменения в легких характерны для затяжного воспалительного процесса с тенденцией к фиброобразованию.

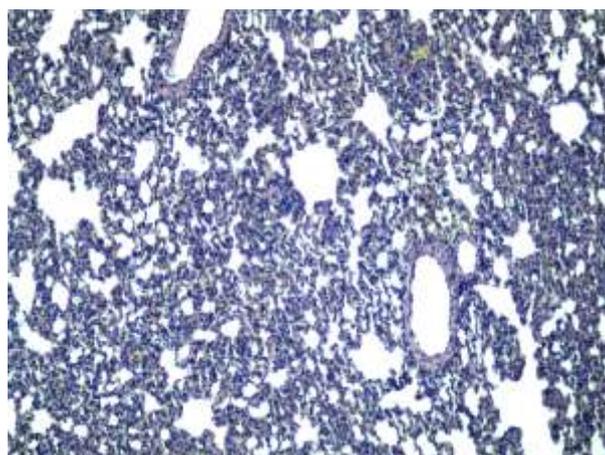


Рис. 5. Морфологическая картина легких экспериментальных животных, получавших лозартан через 1 месяц

Выводы

1. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана) у лабораторных животных с экспериментальной эмфиземой легких привело к росту TGF- β 1 в сыворотке крови, что вероятно сопряжено с повышением содержания в крови активного ангиотензина II.

2. Ангиотензин II, влияя на определенные механизмы в фибробластах, повышает активность TGF beta.

3. На фоне повышенного уровня TGF beta в легочной ткани более выражены процессы образования соединительной ткани, это, вероятно, приводит к укреплению каркаса межальвеолярных перегородок и стенок альвеол.

Лозартан, блокируя рецепторы подтипа AT₁, за счет активации взаимодей-

ствия ангиотензина II с рецепторами подтипа AT₂ может способствовать замедлению прогрессирования буллезной эмфиземы легких у лабораторных животных.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование исследования. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали. Исследование проведено при поддержке внутривузовского гранта для молодых ученых ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Трушин С.Н., Михеев А.В.

Проведение эксперимента, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Михеев А.В.

Редактирование – Трушин С.Н.

Литература

1. Эдуард И. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких // Пульмонология. 2005. №4. С. 41-52.
2. Laurell C.B., Erickson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 1963. Vol. 15. P. 132-140.
3. Михеев А.В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) // Земский Врач. 2015. Т. 28, №4. С. 14-19.
4. Wu L., Chau J., Young R.P., et al. Transforming growth factor- β 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2004. Vol. 59, №2. P. 126-129. doi:10.1136/thorax.2003.005769
5. Ильченко С.И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами // Здоровье ребенка. 2008. Т. 15, №6. С. 23-26.
6. Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сарта-

- нов) // Справочник поликлинического врача. 2009. №8. С. 31-34.
7. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Пшенников А.С. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №2. С. 8-8. doi:10.17816/PAVLOVJ201128-8
 8. Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №3. С. 420-428. doi:10.23888/HMJ201863420-428
 9. Джамолова Р.Д., Ниязов Ф.И., Мирзоев Х.Ш. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы // Вестник Авиценны. 2014. №1(58). С. 139-143.
 10. Gross P., Pfitzer E.A., Tolker E., et al. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats // Archives Environmental Health. 1965. Vol. 11. P. 50-58.
- References**
1. Edward I. About morphological changes of pulmonary vessels in lung emphysema. *Pul'monologiya*. 2005;(4):41-52. (In Russ).
 2. Laurell CB, Erickson S. The electrophoretic α -globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1963;(15):132-40.
 3. Miheev AV. The etiology of primary spontaneous pneumothorax (literature review). *Zemskij Vrach*. 2015;4(28):14-9. (In Russ).
 4. Wu L, Chau J, Young RP, et al. Transforming growth factor- β 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004; 59(2):126-9. doi:10.1136/thorax.2003.005769
 5. Ilchenko SI. Diagnostic significance of level of serum transforming growth factor in children with recurrent and chronic bronchitis. *Child's health* 2008;15(6):23-6. (In Russ).
 6. Sturov NV. Organoprotektivnye svojstva blokatorov receptorov angiotenzina II (sartanov). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009;(8):31-4. (In Russ).
 7. Shval'b PG, Kalinin RE, Pshennikov AS. Possible ways of stimulation of nitric oxide production as the main inductor of endothelial dysfunction using cardiotropic drugs in patients with peripheral occlusive arterial disease. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2011;(2):8-8. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ201128-8
 8. Berstneva SV, Shakhanov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201863420-428
 9. Jamolova RD, Niyazov FI, Mirzoyev KhSh. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity of cardiovascular system. *Avicenna Bulletin*. 2014;1(58):139-43. (In Russ).
 10. Gross P, Pfitzer E, Tolker E, et al. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Archives Environmental Health*. 1965;11:50-8.

Информация об авторах [Authors Info]

Трушин Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. SPIN: 4679-3870, ORCID ID: 0000-0003-0470-6345.

Sergey N. Trushin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with Course of Anesthesiology and Resuscitation Science, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. SPIN: 4679-3870, ORCID ID: 0000-0003-0470-6345.

***Михеев Алексей Владимирович** – к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: almiheev77@mail.ru

SPIN: 7573-0479, ORCID ID: 0000-0001-6936-1451.

Alexey V. Mikheev – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with Course of Anesthesiology and Resuscitation Science, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: almiheev77@mail.ru

SPIN: 7573-0479, ORCID ID: 0000-0001-6936-1451.

Цитировать: Михеев А.В., Трушин С.Н. Эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении экспериментальной буллезной эмфиземы легких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 190-198. doi:10.23888/HMJ201972190-198

To cite this article: Mikheev AV, Trushin SN. Effects of angiotensin II receptor antagonists in treatment of experimental bullous pulmonary emphysema. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):190-8. doi:10.23888/HMJ201972190-198

Поступила / Received: 13.09.2018
Принята в печать / Accepted: 20.06.2019