

УДК: 616.25-002.3-092.9(470.53-25)

А.В. Хоринко, П.В. Косарева, Д.Г. Амарантов, В.П. Хоринко, М.О. Карипова
**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ III СТАДИИ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Пермский краевой онкологический диспансер, г. Пермь, Российская Федерация;

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Российская Федерация

A.V. Khorinko, P.V. Kosareva, D.G. Amarantov, V.P. Khorinko, M.O. Karipova
**THE METHOD OF MODELING OF III STAGES OF PLEURAL EMPYEMA
IN THE EXPERIMENT**

Perm Territorial Oncology Dispensary, Perm, Russian Federation;

Perm State Medical University named after EA Wagner, Perm, Russian Federation

Резюме. Цель: повышение воспроизводимости и упрощение способа моделирования эмпиемы плевры в эксперименте, получение III стадии эмпиемы плевры в эксперименте. Материал и методы. Для моделирования III стадии ЭП в эксперименте использовано внутривнутриплевральное введение 72 нелинейным белым крысам (самцам и самкам) блеомицина в различных дозах в объеме 1,0 мл физиологического раствора — под ингаляционным наркозом после надреза кожи над третьим и четвертым ребрами. На 10 сутки проведения эксперимента животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические исследования плевры и легких проведены по стандартным протоколам. Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, проверку гипотез — с использованием критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа. Результаты. Наиболее предпочтительным для получения модели III стадии эмпиемы плевры в эксперименте на белых крысах является внутривнутриплевральное введение блеомицина в дозе 15,0 мг/кг массы тела с последующим наблюдением животного в течение 10–14 суток.

Ключевые слова: III стадия эмпиемы плевры, эксперимент, модель

Abstract. Objective: To increase of reproducibility and simplify of modeling of pleural empyema (PE) in the experiment, to obtain the stage III of empyema in the experiment. Material and methods. For modeling of stage III EP in the experiment used intrapleural administration of bleomycin at various doses in a volume of 1.0 ml saline in 72 nonlinear white rats (male and female). Bleomycin was administered by inhalation anesthesia after skin incision over the third and fourth ribs. On day 10 of the experiment the animals were taken from the experiment under ether anesthesia in compliance with the rules of euthanasia. Histological examination of the pleura and lung was conducted according to standard protocols. Statistical analysis of the results was performed using of descriptive statistics methods. Test of hypothesis was performed using with Student's t-test and ANOVA. Results. Most preferred model for modeling of stage III empyema in experiment on white rats is intrapleural administration of bleomycin at a dose of 15.0 mg / kg body weight, followed by observation of the animal for 10–14 days.

Key words: stage III empyema, experiment, model

Введение. Острая неспецифическая эмпиема плевры (ОНЭП) является одним из наиболее тяжелых заболеваний человека микробно-воспалительного характера. Летальность при лечении ОНЭП составляет до 25% [1, 2, 3, 4], и в большом количестве случаев (15–45%) острая неспецифическая эмпиема плевры переходит в хроническую, что приводит, как правило, к стойкой утрате трудоспособности пациента [5, 6, 7, 8]. Несмотря на положительные результаты лечения больных эмпиемами плевры, достигнутые в последние годы, необходимость совершенствования методов диагностики и лечения этой патологии остается актуальной [9]. В настоящее время все еще остается немало спорных

вопросов, касающихся патогенеза и патоморфологии ОНЭП, ответы на которые могут дать только экспериментальные исследования, в связи с чем разработка новых экспериментальных моделей эмпиемы плевры также является актуальной задачей. Вместе с тем, нельзя не отметить существование недостатков и трудностей, нередко возникающих при моделировании ОНЭП в эксперименте.

В зарубежной литературе по настоящее время используется классификация ЭП Andrews et al., 1962 [9]. Согласно этой классификации, выделяют 3 стадии, переходящие одна в другую и имеющие различную продолжительность у разных больных: стадия экссудации,

стадия образования фибрина и стадия организации, и при изучении стадий ЭП решающим фактором при переходе второй стадии воспаления в третью, характеризующуюся репаративными процессами, следует считать не календарный срок болезни, а состояние основного очага инфекции [9].

На сегодняшний день известны немногочисленные варианты воспроизведения в эксперименте эмпиемы плевры. Так, общепринятыми являются каррагенановая и кальций-пирофосфатдигидратная модели, при которых ирритант, то есть раздражающее вещество (каррагенан или кальций-пирофосфатдигидрат), вводится в плевральную полость с помощью иглы в небольшом объеме (0,1 мл), что приводит к формированию у экспериментальных животных острой эмпиемы плевры; результаты оценивают через 4 и 24 ч [10].

Однако данный способ моделирования не приводит к развитию склеротических изменений плевры (в большей степени интересующих исследователя в плане апробации способов хирургической тактики), то есть к развитию III стадии эмпиемы плевры, вследствие короткой продолжительности эксперимента и преобладания экссудативных изменений.

Известна экспериментальная модель эмпиемы у крыс путем внутриплеврального введения культуры золотистого стафилококка посредством плевроцентеза в растворе в объеме 0,2 мл; в концентрации 10^{10} колониеобразующих единиц/мл. Животных выводят из эксперимента через 3, 4 и 5 суток. При проведении патоморфологической экспертизы выживших животных выявлено наличие воспалительного инфильтрата (93,75%) и фибрина (18,75%) в плевральной полости и воспалительного интерстициального инфильтрата (12,5%) в правом легком (в месте введения). Макроскопическое исследование показало только наличие геморрагической плевральной жидкости без плевральных спаек. Максимальные проявления наблюдаются через 3 дня после бактериального заражения [11; 12].

Недостатком этого способа является введение культуры стафилококка, которую сложно подвергнуть стандартизации при воспроизведении в конкретных условиях, что ведет к низкой воспроизводимости опыта. К тому же, данный способ, учитывая его микробиологическую составляющую, является технически сложным и предполагает использование в эксперименте клинических штаммов, полученных от пациентов и потенциально опасных для экспериментатора.

Наиболее удачной является экспериментальная модель Westphal F.L. et al., 2014, основанная на внутриплевральном введении крысам Вистар 0,2 мл 0,2 мл копайского масла (*copaiba oleoresin*), получаемого из растения *Copaifera multijuga*, поскольку при использовании этой модели отмечается формирование фиброза субплеврально расположенной лёгочной паренхимы [13]. Недостатками модели является то, что субстанцию для формирования эмпиемы плевры в эксперименте получают из определенного растительного сырья — дерева вида *Multijuga Copaifera*, произрастающего в лесном заповеднике Ducke, Манаус, Бразилия,

что, безусловно, недоступно для широкого использования в других странах, в том числе, в России. Кроме того, как сообщают сами авторы, это сырье еще не исследовано полностью.

Цель работы: повышение воспроизводимости и упрощение способа моделирования эмпиемы плевры в эксперименте, получение III стадии эмпиемы плевры в эксперименте.

Материалы и методы

В эксперименте задействовано 72 нелинейных белых крысы 3–4-х-месячного возраста, с массой тела 180–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (свободный доступ к пище и воде и 12–14-часовой световой день); эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ №708н от 23.08.2010 г. и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.III.1986 (Текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS №170), после его вступления в силу 2 декабря 2005 года; Лиссабонский договор о внесении изменений в Договор о Европейском союзе и Договор об учреждении Европейского сообщества вступили в силу 1 декабря 2009 года).

Для моделирования III стадии ЭП в эксперименте использовано внутриплевральное введение нелинейным белым крысам (самцам и самкам) блеомицина — препарата, предназначенного для лечения плоскоклеточных форм рака головы и шеи, пищевода, лёгких, шейки матки, полового члена, герминогенных опухолей, рака почки, болезни Ходжкина и нехожкинских лимфом, включая лимфосаркому и ретикулосаркому, злокачественных опухолей яичка, злокачественных плевритов (в качестве склерозирующего средства), в различных дозировках однократно; результат оценивался на 3-е, 6-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента. Блеомицин (bleomycin), международное непатентованное название — блеомицин (bleomycinum), брутто-формула $C_{50}H_{73}N_{17}O_{21}S_2$, торговое название препарата — блеоцин (bleocin), лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, флаконы 15 мг блеомицина гидрохлорида; производитель: «Ниппон Кайяку Ко., Лтд.», Япония (Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_254.htm; Vidal, Справочник лекарственных средств: <http://www.vidal.ru/drugs/molecul/130>). Для моделирования в эксперименте эмпиемы плевры ранее не использовался. Используется для моделирования идиопатического фиброза легких путём эндотрахеального введения [14].

Сформировано 9 экспериментальных групп по 8 животных в каждой: I группа — 0,2 мг блеомицина, 3 суток; II группа — 0,5 мг блеомицина, 3 суток; III группа — 1,0 мг блеомицина, 3 суток; IV группа — 2,0 мг блеомицина, 10 суток; V группа — 2,0 мг блеомицина, 14 суток; VI группа — 2,0 мг блеомицина, 21 сутки; VII группа — 3,0 мг блеомицина, 10 суток; VIII группа —

3,0 мг блеомицина, 14 суток; IX группа — 3,0 мг блеомицина, 21 сутки.

Животным под ингаляционным наркозом надрезали кожу над третьим и четвертым ребрами, с помощью иглы вводили блеомицин в вышеуказанных дозах в объеме 1,0 мл физиологического раствора. На соответствующие сутки (см. перечень групп) проведения эксперимента животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические исследования плевры и легких проведены по стандартным протоколам с использованием окрашивания микропрепаратов гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизон. Морфометрический анализ исследуемых образцов осуществляли при помощи специализированного программного обеспечения BioVision, version 4,0, (Австрия), в программе Score Photo, захват изображений — с использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200, Vision (Австрия). Приведенные в статье числовые значения являются первичными данными. Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, проверку гипотез — с использованием критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа [15]. Критическим уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех экспериментальных группах в той или иной мере отмечались воспалительная инфильтрация и коллагенизация висцеральной плевры и субплевральной паренхимы легкого, а также воспалительные изменения и коллагенизация париетальной плевры. При этом толщина плевры в группах существенно варьировала. Сводные данные представлены в табл. 1.

При сравнении групп методом однофакторного дисперсионного анализа выявлено следующее:

1. Толщина висцеральной плевры (группы I–XII): вариация: межгрупповая = 10650, оценка дисперсии = 1331; внутригрупповая = 26810, оценка дисперсии = 425,6; общая = 37460; $F = s^2_{\text{меж}}/s^2_{\text{вну}} = 1331/425,6 = 3,128$, $p = 0,005$.

2. Толщина париетальной плевры (группы I–XII): вариация: межгрупповая = 48850, оценка дисперсии = 6106; внутригрупповая = 33280, оценка дисперсии = 528,3; общая = 82130; $F = s^2_{\text{меж}}/s^2_{\text{вну}} = 6106/528,3 = 11,558$, $p = 0,000$.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, толщина плевры нарастает при увеличении дозы блеомицина и времени наблюдения за животными, достигая максимума в группе VIII — 3,0 мг блеомицина, 14 суток. Таким образом, для моделирования ЭП в эксперименте предпочтительнее использовать дозу 3,0 мг и время экспозиции — 10 или 14 суток.

Вместе с тем, на 21-е сутки как при использовании дозы 2,0 мг, так и при использовании дозы 3,0 мг блеомицина толщина плевры уменьшается. Возможно, это связано с обратимостью выявленных изменений.

Известно, что у 75% пациентов с саркоидозом фиброзные изменения в легких являются потенциально обратимыми [16]. Описан случай полного регрес-

са фиброзных изменений в легких у 70-летнего мужчины с диагнозом интерстициального заболевания легких вследствие длительной терапии нитрофурантоином; несмотря на симптомы, подтвержденные с помощью компьютерной томографии грудной клетки и рентгенографических данных, свидетельствующих о формировании сотового легкого и медиастинального фиброза, в течение 1 месяца после отмены терапии нитрофурантоином. [17].

Таблица 1

Толщина висцеральной и париетальной плевры в группах экспериментальных животных, $M \pm m$, мкм

Table 1

The thickness of the visceral and parietal pleura in groups of experimental animals, $M \pm m$, m

Экспериментальная группа/ Experimental group	Толщина висцеральной плевры/ The thickness of the visceral pleura	Толщина париетальной плевры/ The thickness of the parietal pleura
I группа — 0,2 мг блеомицина, 3 суток/ Group I — 0.2 mg bleomycin, 3 days, n=8	15,3±4,87	13,44±1,57
II группа — 0,5 мг блеомицина, 3 суток, n=8/ Group I — 0.2 mg bleomycin, 3 days	14,851±3,385 (t=0,076; p=0,941)	9,101±1,289 (t=2,136; p=06051)
III группа — 1,0 мг блеомицина, 3 суток/ Group III — 1.0 mg bleomycin, 3 days, n=8	14,0±2,8 (t=0,231; p=0,820)	10,92±2,85 (t=0,774; p=0,452)
IV группа — 2,0 мг блеомицина, 10 суток/ Group IV — 2.0 mg bleomycin, 10 days, n=8	20,399±3,885 (t= -0,818; p=0,427)	9,735±1,209 (t=1,870; p=0,083)
V группа — 2,0 мг блеомицина, 14 суток/ Group V — 2.0 mg bleomycin, 14 days, n=8	18,11±4,4 (t= -0,428; p=0,675)	10,5±1,71 (t=1,266; p=0,226)
VI группа — 2,0 мг блеомицина, 21 сутки/ Group VI — 2.0 mg bleomycin, 21 days, n=8	10,2±2,4 (t=0,939; p=0,363)	12,6±2,97 (t=0,250; p=0,806)
VII группа — 3,0 мг блеомицина, 10 суток/ Group VII — 3.0 mg bleomycin, 10 days, n=8	17,85±5,19 (t= -0,358; p=0,725)	9,8±1,4 (t=1,730; p=0,106)
VIII группа — 3,0 мг блеомицина, 14 суток/ VIII group - 3.0 mg bleomycin, 14 days, n=8	53,55±18,61 (t= -3,867; p=0,002#)	93,6±23,77 (t= -5,784; p=0,000#)
IX группа — 3,0 мг блеомицина, 21 сутки / IX group — 3.0 mg bleomycin, 21 days, n=8	15,9±4,72 (t= -0,088; p=0,931)	10,5±1,38 (t=1,407; p=0,181)

Для статистического анализа использован критерий Стьюдента

For statistical analysis it used Student's t test

Пневмосклероз развивается в различных клинических ситуациях, является одной из основных причин смертности, а также представляет собой нерешенную в медицине задачу. Тем не менее, это заболевание весьма гетерогенно, и неспособность четко различать формы

фиброзной болезни легких приводит к неточным методам лечения. Хотя животные модели фиброза несовершенны, особенно в плане моделирования идиопатического фиброза легких, они, тем не менее, позволили определить многочисленные направления терапевтического вмешательства. Понимание гетерогенности этих заболеваний и выяснение конечных общих путей фиброгенеза имеет решающее значение для развития эффективных методов лечения тяжелых заболеваний, сопровождающихся фиброзом легких. Тем не менее, изменения при субплевральном пневмофиброзе неоднозначны, и механизмы, которые приводят к обратимости легочного фиброза, пока еще неизвестны, и их еще предстоит выяснить [18].

Воспалительная инфильтрация преобладала в группах с ранним сроком наблюдения — 3 суток. При этом характер воспалительной инфильтрации выглядел как преимущественно лимфоцитарная и плазмоцитарная. В группах с более поздними сроками (10, 14, 21 сутки) инфильтрация скудная. Преобладали фиброзные изменения.

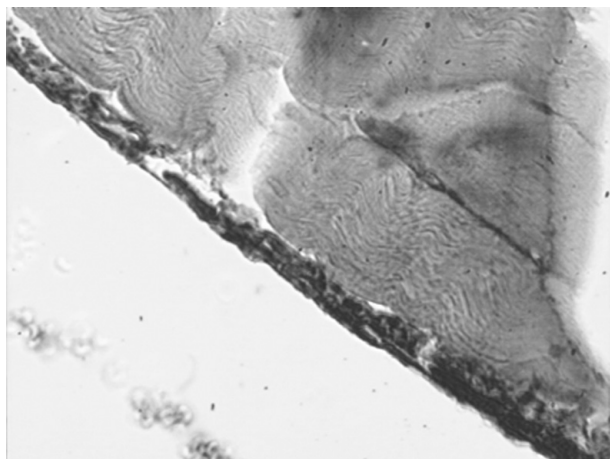


Рис. 1. Parietal pleura экспериментального животного с интраплевральным введением блеомицина в дозе 0,2 мг, срок наблюдения — 3 суток; умеренные фиброзные изменения. Ван Гизон ×600

Fig. 1. The parietal pleura of experimental animal with intrapleural administration of bleomycin in a dose of 0.2 mg, the time of observation — 3 days; moderate fibrosis. Van Gison ×600

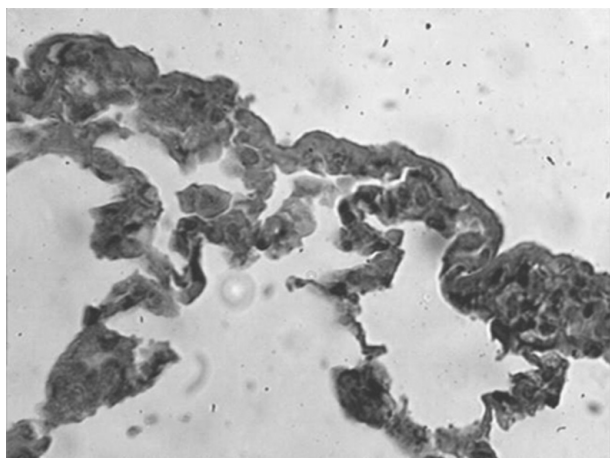


Рис. 2. Висцеральная плевра экспериментального животного с интраплевральным введением блеоми-

цина в дозе 0,5 мг, срок наблюдения — 3 суток; умеренные фиброзные изменения. Ван Гизон ×600

Fig. 2. The visceral pleura of experimental animal with intrapleural administration of bleomycin in a dose of 0.5 mg, the time of observation — 3 days; moderate fibrosis. Van Gison ×600

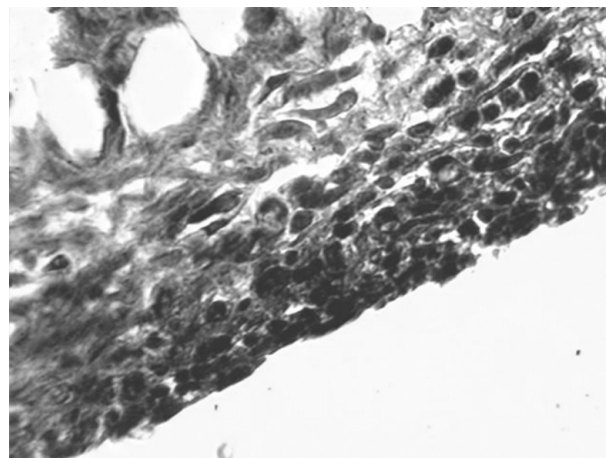


Рис. 3. Parietal pleura экспериментального животного с интраплевральным введением блеомицина в дозе 3,0 мг, срок наблюдения — 14 суток; выраженные фиброзные изменения. Ван Гизон ×600

Fig. 3. The parietal pleura of experimental animal with intrapleural administration of bleomycin in a dose of 3.0 mg, observation period — 14 days; pronounced fibrotic changes. Van Gison ×600

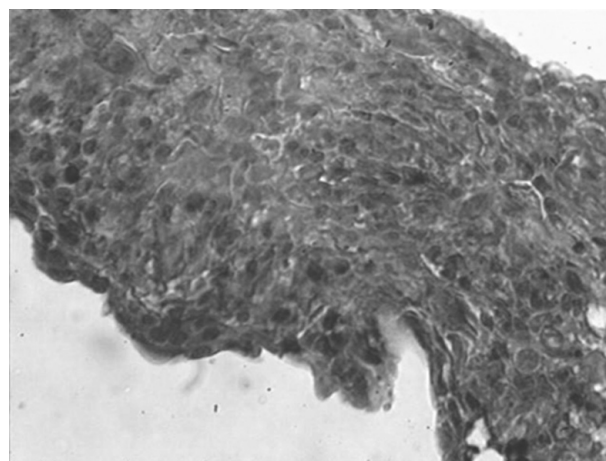


Рис. 4. Висцеральная плевра экспериментального животного с интраплевральным введением блеомицина в дозе 3,0 мг, срок наблюдения — 14 суток; выраженные фиброзные изменения. Ван Гизон ×600

Fig. 4. The visceral pleura of experimental animal with intrapleural administration of bleomycin in a dose of 3.0 mg, observation period — 14 days; pronounced fibrotic changes. Van Gison ×600

Выводы

1. Для моделирования III стадии эмпиемы плевры в эксперименте предпочтительнее использовать однократное введение в плевральную полость лабораторного животного (крысы) раздражающего вещества со склерозирующим действием — блеомицина — в дозе 3,0 мг в 1,0 мл физиологического раствора, результат

оценивается на 10–14-е сутки после инъекции.

2. Проведенное исследование, позволяющее получить 3 стадию эмпиемы плевры, уже на 10–14 сутки эксперимента подтверждает основанный на клинических наблюдениях многих авторов вывод, что главным при формировании третьей стадии эмпиемы плевры

является не срок заболевания, а характеристики патологического процесса.

3. Простота разработанной модели 3 стадии эмпиемы плевры позволит широко использовать ее при клинической апробации как хирургических методик лечения эмпиемы плевры, так и новых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров В.В. Современные аспекты санации плевральной полости у больных с острой эмпиемой плевры. Буковинский мед. вестник. 2008; 12(3): 39-41.

2. Дударев А.А., Сухоруков А.М., Большаков В.Н. и др. Оценка гемостазиологических сдвигов у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры. Материалы Третьего съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока. Томск 2009: 86-87.

3. Никольский В.И., Логинов С.Н., Баженов М.С., Семисаженов О.А. Динамическая торакокопия с применением торакопорта в лечении больных с неспецифической эмпиемой плевры. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2010; 4(16): 99-107.

4. Lee S.F., Lawrence D., Booth H. et al. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. Curr. Opin. Pulm. Med. 2010; 16(3): 194-200.

5. Черкасов В.А., Хусейн Х.С. Лечение больных эмпиемой плевры. Пермский медицинский журнал. 2009; 26(2): 15-19.

6. Проценко А.В. Выбор способа торакопластики при бронхиальном свище и эмпиеме плевры после пульмонэктомии. Анналы хирургии. 2009; 2: 40-42.

7. Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bolshakov V.N. et al. Use of thoracoscopy in local treatment of nonspecific pleural empyema. Bulletin of the International Scientific Surgical Association. 2010; 5(1): 11-12.

8. Cheah Y.L., Ng T., Shah K. et al. Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) drainage of salmonella enteritidis empyema and needle-localization for retrieval of a dropped gallstone. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010; 20(4): 265-268.

9. McCauley L. and Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. J Thorac Dis. 2015; 7(6): 992-998.

10. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ./Под ред. Р84 Дейла М.М., Формена Дж.К.-М.: Медицина, 1998, 332 с. Часть 4 Влияние лекарственных препаратов на воспаление и иммунный ответ. Экспериментальные модели для отбора лекарственных препаратов, влияющих на реакции воспаления и гиперсенситивности. А.Д. Седжвик, Д.А. Виллоубай: A.D. Sedgwick, D.A. Willoughby.

11. Schopf L.F., Fraga J.C., Amantéa S.L. et al. Induction of pleural empyema in rats by thoracentesis with intrapleural pressure monitoring. Pediatr Surg Int. 2004; 20(7): 515-519.

12. Fraga J.C., Amantéa S., Argenta R. et al. Experimental empyema in rats through intrapleural injection of bacteria. Jornal de Pediatria. 2001; 77(6): 469-474.

13. Westphal F.L., Canzian M., Pieri F.A. et al.

REFERENCES

1. Makarov V.V. Modern aspects of rehabilitation of the pleural cavity in patients with acute pleural empyema. Bukovin. Med. Vestnik. 2008, No. 12 (3), pp. 39-41. [In Russ].

2. Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bolshakov V.N. et al. Evaluation of hemostatic changes in patients with acute nonspecific pleural empyema. Proceedings of the Third Congress of surgeons of Siberia and the Far East. Tomsk 2009, pp. 86-87. [In Russ].

3. Nicholsky V.I., Loginov S.N., Bazhenov M.S., Semisazhenov O.A. Dynamic thoracoscopy using of torakoport in the treatment of patients with non-specific pleural empyema. Proceedings of the higher educational institutions. Volga region. 2010, No. 4 (16), pp. 99-107. [In Russ].

4. Lee S.F., Lawrence D., Booth H. et al. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. Curr. Opin. Pulm. Med. 2010, No. 16(3), pp. 194-200.

5. Cherkasov V.A., Hussein H.S. Treatment of patients with pleural empyema. Perm Medical Journal. 2009, No. 26(2), pp. 15-19. [In Russ].

6. Protsenko A.V. Choose how thoracoplasty bronchial fistula and pleural empyema after pneumonectomy. Annali Hir. 2009, No. 2, pp. 40-42. [In Russ].

7. Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bolshakov V.N. et al. Use of thoracoscopy in local treatment of nonspecific pleural empyema. Bulletin of the International Scientific Surgical Association. 2010, No. 5(1), pp. 11-12.

8. Cheah Y.L., Ng T., Shah K. et al. Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) drainage of salmonella enteritidis empyema and needle-localization for retrieval of a dropped gallstone. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010, No. 20(4), pp. 265-268.

9. McCauley L. and Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. J Thorac Dis. 2015, No. 7(6), pp. 992-998.

10. A.D. Sedgwick, D.A. Willoughby. Immunopharmacology Guide: Trans. with Eng. / Ed. P84 Dale M.M., Formen J.K. M: Medicine, 1998, 332 p. Part 4: Effect of drugs on the immune response and inflammation. Experimental models for the screening of drugs that affect inflammation and hypersensitivity reactions. HELL. Sedgwick, D.A., Villouby: A.D. Sedgwick, D.A. Willoughby, A.D.

11. Schopf L.F., Fraga J.C., Amantéa S.L. et al. Induction of pleural empyema in rats by thoracentesis with intrapleural pressure monitoring. Pediatr Surg Int. 2004, No. 20(7), pp. 515-519.

12. Fraga J.C., Amantéa S., Argenta R. et al. Experimental empyema in rats through intrapleural injection of bacteria. Jornal de Pediatria. 2001, No. 77(6), pp. 469-474.

Pleurodesis Induction in Rats by Copaiba (*Copaifera multijuga* Hayne) Oil. *BioMed Research International*. 2014 (2014), Article ID 939738, 8 pages: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/939738>.

14. Способ лечения фиброза легких (RU 2494470). Скурихин Е.Г., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Першина О.В., Бекарев А.А., Ермакова Н.Н., Артамонов А.В., Дыгай А.М. <http://www.findpatent.ru/patent/249/2494470.html> © FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2016.

15. Гланц С. Медицинская статистика, Пер. с англ. Ю.А. Данилова, М: Практика, 1999; 459.

16. Paslawski M., Krupski W., Złomaniec J. Fibrotic changes in high-resolution computed tomography in patients with sarcoidosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(2):303-7.

17. Singh A., Singh P., and Sidhu U.S. Reversible interstitial lung disease with prolonged use of nitrofurantoin: Do the benefits outweigh the risks? *Lung India*. 2013 Jul-Sep; 30(3): 212–214.

18. Noble P.W., Barkauskas C.E., and Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122(8): 2756–2762.

13. Westphal F.L., Canzian M., Pieri F.A. et al. Pleurodesis Induction in Rats by Copaiba (*Copaifera multijuga* Hayne) Oil. *BioMed Research International*. 2014 (2014), Article ID 939738, 8 pages: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/939738>.

14. Способ лечения фиброза легких (RU 2494470). Скурихин Е.Г., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Першина О.В., Бекарев А.А., Ермакова Н.Н., Артамонов А.В., Дыгай А.М. <http://www.findpatent.ru/patent/249/2494470.html> © FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2016. A method for treating pulmonary fibrosis (RU 2494470). Skurihin E.G., Madonna P.G., Kinsht D.N., Pershin O., Bekarev A.A., Ermakov N., Artamonov A., Dygai A.M. <http://www.findpatent.ru/patent/249/2494470.html> © FindPatent.ru - patent search, 2012-2016. [In Russ].

15. Glantz S.A. Medical statistics, Trans. from English. Y.A. Daniel, M: Practice, 1999; 459 p. [In Russ].

16. Paslawski M., Krupski W., Złomaniec J. Fibrotic changes in high-resolution computed tomography in patients with sarcoidosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004, No. 59(2), pp. 303-7.

17. Singh A., Singh P., and Sidhu U.S. Reversible interstitial lung disease with prolonged use of nitrofurantoin: Do the benefits outweigh the risks? *Lung India*. 2013 Jul-Sep, No. 30(3), pp. 212–214.

18. Noble P.W., Barkauskas C.E., and Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012, No. 122(8), pp. 2756–2762.

Авторы

Хоринко Андрей Витальевич
Пермский краевой онкологический диспансер
Заведующий Первым химиотерапевтическим отделением
Российская Федерация, 614066, Пермь, ул. Баумана 15
permcancer@yandex.ru

Косарева Полина Владимировна
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера
Д.м.н., главный научный сотрудник Отдела морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ, заведующая курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры микробиологии, вирусологии с курсом КЛД
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Петропавловская 26
rector@psma.ru

Authors

Khorinko Andrei V.
Perm Territorial Oncological Dispensary
Head of The First Department of Chemotherapy
Russian Federation, 614066, Perm, st. Bauman, 15
permcancer@yandex.ru

Kosareva Pauline V.
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
PhD, MD, Chief Researcher of Central Research Laboratory, Department of Morphological and Pathophysiological Studies, Head of the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Associate Professor of Department of Microbiology, Virology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics
Russian Federation, 614990, Perm, Petropavlovskaya st. 26
rector@psma.ru

Amarantov Dmitriy G.
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
PhD, MD, Associate Professor, Associate Professor of

Амарантов Дмитрий Георгиевич
Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера
Д.м.н., доцент кафедры нормальной, топографической
и клинической анатомии и оперативной хирургии
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Петропав-
ловская 26
rector@psma.ru

Хоринко Виталий Петрович
Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера
К.м.н., старший научный сотрудник Отдела морфологи-
ческих и патофизиологических исследований ЦНИЛ
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Петропав-
ловская 26
rector@psma.ru
Карипова Марина Олеговна
Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера
Преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии
с курсом КЛД
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Петропав-
ловская 26
rector@psma.ru

Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy
and Operative Surgery
Russian Federation, 614990, Perm, Petropavlovskaya st.26
rector@psma.ru

Khorinko Vitaliy P.
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
PhD, MD, Senior Researcher of Central Research
Laboratory, Department of Morphological and
Pathophysiological Studies
Russian Federation, 614990, Perm, Petropavlovskaya st.26
rector@psma.ru

Karipova Marina O.
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
Microbiology, Virology with the Course of Clinical
Laboratory Diagnostics
Russian Federation, 614990, Perm, Petropavlovskaya st. 26
rector@psma.ru

Контактная информация автора, ответственного за пе-
реписку:
Косарева Полина Владимировна
perm-bagira@narod.ru

Contact information of the author responsible for
correspondence
Kosareva Pauline V.
perm-bagira@narod.ru

Дата поступления 06.09.2016

Received 06.09.2016

Образец цитирования:
Хоринко А.В., Косарева П.В., Амарантов Д.Г., Хоринко
В.П., Карипова М.О. Способ моделирования III стадии
эмпиемы плевры в эксперименте. Вестник уральской
медицинской академической науки. 2016, №4, с. 10–
16, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-10-16

For citation:
Khorinko A.V., Kosareva P.V., Amarantov D.G., Khorinko V.P.,
Karipova M.O. Sposob modelirovaniya III stadii jempiemy
plevry v jeksperimente [The method of modeling of iii
stages of pleural empyema in the experiment] Vestn. Ural.
Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic
Science. 2016, no. 4, pp. 10–16. DOI: 10.22138/2500-
0918-2016-14-4-10-16 [In Russ.]