

РОЛЬ БЕЛКОВ РИБОНУКЛЕАЗ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

*Матлакова М. А., Павлов К. И., Канашкова Т. А., Черношей Д. А., Метелица Т. Г.,
Чегодаева Е. В., Макаревич Ж. А., Лагода О. Ю., Красовская В. С.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Острый респираторный дистресс-синдром – острое, диффузное, воспалительное поражение легких, ведущее к повышению проницаемости сосудов легких, повышению массы легких и уменьшению аэрации легочной ткани. Новые знания о течении патологического процесса ОРДС позволяют усовершенствовать методы терапии и уменьшить риски осложнений. В данном исследовании на экспериментальной модели ОРДС у лабораторных крыс Wistar были изучены свойства белков группы рибонуклеаз А и их роль в иммунном ответе. Анализ показателей гемостаза, а также результаты серологических и молекулярно-генетических исследований показали,

что рибонуклеазы обладают иммуномодулирующими свойствами, вступая во взаимодействие с цитокинами, и оказывают влияние на механизмы коагуляции при данной патологии.

Ключевые слова: ОРДС, рибонуклеазы, ДВС-синдром, гемостаз, цитокины.

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС; J80 в соответствии с МКБ-10; СВ00 в соответствии с МКБ-11) – это

острое диффузное поражение легких, развивающееся как неспецифическая иммуновоспалительная реакция на патологический процесс в

паренхиме органа различной этиологии [1]. Актуальность такой проблемы, как ОРДС, сложно переоценить. Данное состояние может быть следствием пневмонии, сепсиса, травмы грудной клетки, инсульта, ингаляции токсических веществ, утопления, передозировки лекарственными или наркотическими веществами и др. Согласно данным The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, частота возникновения ОРДС достигает 79 на 100 000 населения в год [2]. Летальность, вызванная ОРДС, среди всех пациентов, достигает 46 %, в то время как летальность при ОРДС, ассоциированном с SARS-Covid 19, может варьироваться от 26 до 61,5 % [3].

Исследования показывают, что бактериальный липополисахарид (ЛПС) прямо или косвенно участвует во всех патогенетических звеньях ОРДС, ухудшая течение воспалительных заболеваний легких [3], и это одна из причин, по которым экспериментальные модели ОРДС у лабораторных животных часто включают в себя использование ЛПС. В данном исследовании с применением ЛПС *E. coli* и ЛПС *Ps. aeruginosa* рассматривается активность белков рибонуклеаз А у крыс Wistar.

Представители группы ферментов-эндонуклеаз – рибонуклеазы А (RNase-A) – представляют большое семейство дивергентных протеинов, молекулы которых содержат специфические элементы гомологичных последовательностей аминокислот с уникальной дисульфидной третичной структурой [4]. Рибонуклеазы, катализирующие расщепление РНК, участвуют в регуляции жизнедеятельности организма. Система деградации РНК также является первым этапом защиты против РНК-содержащих вирусов. Также члены семейства РНКазы А контролируют количество иммунных реакций, таких как антибактериальная и противогрибковая активность врожденного иммунитета. Рибонуклеазу эозинофильного происхождения (RNASE2) классифицируют в качестве ассоциированных с повреждением молекулярных структур. Таким образом, данные ферменты осуществляют сигнальную функцию в процессе инфекции, связанную с активацией иммунного ответа по Th2 пути [5]. Рибонуклеаза 7 (RNASE7) человека, экспрессируемая нейтрофилами и эпителиальными клетками, регулирует биосинтез цитокинов кожи, осуществляющих контроль нормальной микрофлоры и противодействие инфекциям [6]. Анализ актуальных исследований показал, что эктопическое введение внеклеточных РНКаз уменьшает воспаление в мышечных моделях черепно-мозговой травмы [7] и

инфаркта миокарда [8]. RNase1 играет роль в адаптивной иммунной системе путем усиления активации Т-клеток для устранения роста опухоли [9].

Материалы и методы. При моделировании ОРДС с использованием липополисахарида кишечной палочки (Модель 1) все манипуляции выполнялись у животных, фиксированных эластичным зондом и подвергнутых анестезии тиопенталом натрия из расчета 45 мг/кг массы животного. Моделирование ОРДС осуществлялось с использованием бактериального липополисахарида *E. coli* O111:B4 (производства Sigma-Aldrich, страна производства – Израиль). Непосредственно перед применением ЛПС растворяли во флаконе с использованием 0,9%-ного раствора хлорида натрия из расчета 100 мг на 4 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия (25 мг/мл). С целью внутрилегочного введения ЛПС у наркотизированных животных в 6–8 межреберье треугольника между лопаткой и грудным отделом позвоночника инсулиновым шприцем объемом 1 мл выполнялась инъекция 50 мкл приготовленного раствора липополисахарида *E. coli* O111:B4 (1,25 мг/животное) без непосредственного наблюдения (разреза). Контрольным животным аналогичным образом вводили 0,9 % раствора хлорида натрия в том же объеме.

Моделирование ОРДС с использованием липополисахарида *Pseudomonas aeruginosa* (производства Sigma-Aldrich, страна производства – Швеция) и внутривенного введения тромбопластин-кальциевой смеси (Модели 2 и 3) производилось аналогичным образом, за исключением дополнительного введения тромбопластин-кальциевой смеси. Лиофилизированную тромбопластин-кальциевую смесь (производства ООО «Технология-Стандарт», Российская Федерация) растворяли в 5 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Сначала лабораторным животным в боковую вену хвоста была введена тромбопластин-кальциевая смесь в дозе 20 мг/кг. Далее с целью внутрилегочного введения ЛПС у наркотизированных животных справа в 6–8 межреберье треугольника между лопаткой и грудным отделом позвоночника инсулиновым шприцем объемом 1 мл выполнялась инъекция 50 мкл приготовленного раствора липополисахарида *Pseudomonas aeruginosa* (1,25 мг/животное).

В качестве оптимального времени для выведения животных из эксперимента был выбран срок в 5 часов после инъекции (Модели 1 и 2). Данный выбор был обусловлен клиническими наблюдениями за лабораторными животными и информацией о пике активности цитокинов.

Для внутрилегочного введения пептида рибонуклеазы 2 (Модель 2 и пептид RNASE2) использовался фрагмент рекомбинантного белка RNASE2 человека с N-концевой меткой слияния (Prestige Antigens™, APREST83346-100UL, Sigma-Aldrich Co. LLC, страна происхождения – Швеция) в растворенном виде во флаконе в концентрации 3,9 мг/мл в объеме 100 мкл. Антигенная последовательность пептида: QFTWAQWFETQHINMTSQQCTNAMQV. С целью внутрилегочного введения ЛПС и рекомбинантного белка RNASE2 человека у наркотизированных животных в 6–8 межреберье треугольника между лопаткой и грудным отделом позвоночника инсулиновым шприцем объемом 1 мл выполнялась инъекция 60 мкл (50 мкл приготовленного раствора липополисахарида (1,25 мг/животное) и 10 мкл раствора пептида рибонуклеазы в дозе 0,3 мг/кг). Для инъекции ЛПС и рибонуклеазы использовано правое легкое животного.

Исследования показателей гемостаза были выполнены с использованием наборов производства ООО «Технология-Стандарт» (Российская Федерация) и ООО «АнализМедПром» (Республика Беларусь) в соответствии с инструкциями изготовителей. Перед применением все реагенты тестировались с использованием референтной нормальной пулированной плазмы (РНП-плазмы, производства ООО «Технология-Стандарт» (Российская Федерация), стандартизированной по уровню четырех исследуемых показателей гемостаза: фибриноген (ФБ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ).

Для исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА) использовалась сыворотка крови. Применявшиеся в исследовании наборы для исследований методом иммуноферментного анализа концентрации IL-6, TNF- α , D-димера в сыворотке крови крыс были предоставлены производителем Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (КНР). Исследование производилось в соответствии с инструкцией изготовителя.

Для молекулярно-генетического исследования после извлечения легких в месте введения от каждого органа отрезали фрагмент 5 мм по длине, ширине и высоте. Выделение РНК выполняли с использованием колоночного метода наборами производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь) в соответствии с инструкцией изготовителя. После инкубации полученных образцов РНК с ДНК-зой (НПК «Синтол», Российская Федерация) выполняли синтез кДНК с использованием набора «Реверта», производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь). Далее выполняли относительную количественную ПЦР в

реальном времени на аппарате ДТ-2 (Российская Федерация) с использованием праймеров производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь). При получении кривых экспрессии исключались показатели, флуоресценция которых многократно превышала среднее значение в группе и кривая флуоресценции не характеризовалась стандартным видом. Нормализацию результатов экспрессии проводили путем получения относительных данных после деления показателя флуоресценции при экспрессии гена рибонуклеазы на показатель флуоресценции гена актина β (для крыс: вариант 1, таблица 5).

Количественные значения исследуемых параметров определяли посредством теста описательной статистики: средние значения (Me) и их стандартные ошибки (Se), медианы (Me), нижний и верхний процентиля (25 и 75 %) и их размах, 95% доверительный интервал (ДИ), максимальное и минимальное значение показателя. При изучении иммунологических признаков было использовано «правило 3 σ »: показатели, выходящие за пределы диапазона $M \pm 3\sigma$ исключались из выборки. Сравнительный анализ независимых выборок по количественным признакам проводили с использованием статистического критерия Стьюдента. Для принятия решений о различии между выборками использовали р-уровень значимости. Анализ наличия взаимосвязей изучаемых показателей проведен с использованием расчета коэффициента корреляции Пирсона (r) и его статистической значимости наличия связи при $p < 0,05$.

Отрицательный коэффициент показывает направление обратной связи между анализируемыми характеристиками, положительный – прямой связи. Величина коэффициента r указывает на силу имеющейся связи. При значении коэффициента r до 0,29 связь считали слабой, при $r = 0,3–0,69$ – связь средней силы, при $r = 0,7$ и более – сильная связь изучаемых показателей.

Статистическую обработку и анализ результатов исследования осуществляют с использованием табличного редактора Microsoft Office Excel и пакета программного обеспечения Statistica for Windows version 10 (StatSoft, Российская Федерация, серийный номер BXXR207F383402FA-V).

Результаты и их обсуждение. Однократное внутрилегочное введение ЛПС *E. coli* O111:B4 и ЛПС *Ps. aeruginosa* приводило к острому локальному воспалительному процессу. Лабораторные животные контрольной и опытной экспериментальной группы в первые 2 часа после манипуляции по внутрилегочному введению

находились под воздействием раствора тиопентала натрия. После пробуждения анестезированных крыс непрерывные клинические наблюдения продолжались в течение последующих 3 часов. Как после внутрилегочного введения двух видов бактериального липополисахарида, так и 0,9%-ного раствора хлорида натрия у лабораторных животных наблюдалась одышка, пилоэрекция, тремор, переворачивание. Введение ЛПС синегнойной палочки с тромбопластин-кальциевой смесью приводило к сходной клинической

картине. Лабораторные животные после пробуждения следующие 3 часа преимущественно сохраняли боковое положение.

Данный способ моделирования ОРДС характеризуется значениями относительной массы легких, показателей цитокинов, гемостаза, биохимических и гематологических показателей [11].

Полученные в результате лабораторных исследований данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение показателей гемостаза, концентрации цитокинов и рибонуклеаз в сыворотке, а также относительных показателей экспрессии генов интерлейкина 6 и рибонуклеаз у крыс контрольной и опытных экспериментальных групп при моделировании ОРДС

Показатель	Отрицательный контроль (0,9%-ный раствор NaCl, 5 часов), n=25	Модель 1 (1,25 мг ЛПС E. Coli O111:B4, 5 часов), n=16	Модель 2 (1,25 мг ЛПС Pseudomonas aeruginosa, 20 мг/кг тромбопластин-кальциевой смеси, 5 часов), n=20	Модель 2 и пептид RNASE2 внутрилегочно (1,25 мг ЛПС Pseudomonas aeruginosa, 20 мг/кг тромбопластин-кальциевой смеси, 5 часов), n=15
ТВ, с	43,9 ± 4,4 (n=17)	26,5 ± 4,7 (n=16, p=0,0107)	54,8 ± 3,3 (n=20, p=0,0486)	50,5 ± 7,3 (n=15, p=0,4313; *p=0,5624)
ПВ, с	26,6 ± 0,8 (n=17)	17,6 ± 2,4 (n=16, p=0,0008)	27,1 ± 0,6 (n=20, p=0,6197)	26,6 ± 5,3 (n=14, p=0,9957; *p=0,9031)
ФБ, г/л	1,94 ± 0,21 (n=10)	2,48 ± 0,12 (n=14, p=0,0257)	1,53 ± 0,13 (n=19, p=0,0902)	2,11 ± 0,31 (n=10, p=0,6398; *p=0,0487)
D-димер, нг/мл	211,8 ± 22,7 (n=15)	415,6 ± 21,2 (n=9, p=0,0000)	364,7 ± 15,6 (n=20, p=0,0000)	573,1 ± 40,3 (n=15, p=0,0000; *p=0,0000)
IL-6, пг/мл	128,8 ± 0,6 (n=15)	428,2 ± 118,3 (n=9, p=0,0031)	845,2 ± 237,8 (n=20, p=0,0139)	724,0 ± 195,7 (n=14, p=0,0039; *p=0,7147)
TNF-α, пг/мл	15,6 ± 2,0 (n=25)	32,4 ± 5,5 (n=16, p=0,0019)	17,2 ± 2,7 (n=19, p=0,6429)	35,9 ± 22,0 (n=5, p=0,0554; *p=0,1285)
RNASE2, нг/мл	0,48 ± 0,01 (n=10)	0,50 ± 0,02 (n=9, p=0,4193)	0,49 ± 0,01 (n=19, p=0,7786)	0,60 ± 0,01 (n=15, p=0,0000; *p=0,0000)
RNASE3, пг/мл	2454,3 ± 350,0 (n=10)	5268,5 ± 67,0 (n=9, p=0,0000)	5224,6 ± 47,4 (n=19, p=0,0000)	5445,6 ± 71,1 (n=15, p=0,0000; *p=0,0117)
IL6 ***	14,5±0,8 (n=8)	27,2±0,7 (n=5, p=0,0027)	10,3±0,4 (n=18, p=0,1906)	37,8±3,2 (n=14, p=0,1622, *p=0,0151)
RNASE5 ***	2,8±0,2 (n=7)	4,3± 0,2 (n=5, p=0,0372)	3,8±0,2 (n=18, p=0,4213)	8,4±1,5 (n=15, p=0,5336, *p=0,4028)
RNASE6 ***	0,1±0,0 (n=8)	0,1±0,0 (n=5, p=0,1129)	0,1±0,0 (n=18, p=0,1869)	1,2±0,2 (n=14, p=0,1949, *p=0,0621)
RNASE7 ***	0,2±0,0 (n=8)	2,1±0,7 (n=5, p=0,1458)	0,2±0,0 (n=18, p=0,4392)	3,7±0,5 (n=13, p=0,1665, *p=0,0350)

Примечание: В таблице в скобках указаны: n – количество исследованных животных, p – уровень статистической значимости изменения показателей животных по результатам использования статистического критерия Стьюдента по сравнению с отрицательным контролем; *p – по сравнению с моделью 2.

*** Нормализация экспрессии данного показателя выполнена относительно экспрессии гена актина-β крысы.

В сравнении с контрольной моделью, Модель 1 (1,25 мг ЛПС *Escherichia coli* O111:B4) характеризуется значимым снижением показателей ТВ и ПВ, а также повышением ФБ и D-димера; это указывает на активацию системы гемостаза у лабораторных животных, что соответствует патофизиологии I гиперкоагуляционной фазы ДВС синдрома. Повышение концентрации IL-6 и TNF- α в сыворотке крови является признаком системного воспаления, вызванного введением липополисахарида; также корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией TNF- α и длиной ПВ ($r=-0,900$; $p=0,037$), что является аргументом в пользу подтверждения явления имунотромбоза в данной модели ОРДС.

Характеристика Модели 2 (1,25 мг ЛПС *Pseudomonas aeruginosa*, 20 мг/кг тромбопластин-кальциевой смеси) сходна с Моделью 1 в показателях фибринолиза и провоспалительных цитокинов, однако ТВ у животных данной модели удлиняется по сравнению с контрольной моделью, кроме того, корреляционный анализ выявил значимую прямую зависимость концентрации IL-6 в сыворотке крови и длиной ТВ ($r=0,498$; $p=0,025$) в Модели 2. Это является следствием введения тромбопластина и, тем самым, ускорением активации коагуляционных механизмов; к 5 часам наблюдения патологический процесс переходит из I фазы ДВС в его II гипокоагуляционную фазу. В Модели 2 ОРДС прослеживается значимая прямая зависимость между концентрацией RNASE2 и RNASE3 в сыворотке крови крыс ($r=0,673$; $p=0,002$), эта корреляционная связь указывает на то, что нарастание концентрации RNASE3 влечет за собой также продукцию RNASE2, даже если концентрация последней нарастает незначительно по сравнению с контрольной моделью.

В Модели 2 с введением пептида RNASE2 внутрилегочно (1,25 мг ЛПС *Pseudomonas aeruginosa*, 20 мг/кг тромбопластин-кальциевой смеси) в сравнении с контрольными показателями отмечено повышение концентрации ФБ, D-димера и IL-6, как и в других опытных моделях, однако значения ТВ и ПВ остались неизменными, что указывает на участие экзогенной рибонуклеазы в процессе гемостаза. Это же подтверждает наличие отрицательной корреляционной связи между ПВ и D-димером в данной модели ($r=0,715$; $p=0,004$) и положительной связи между IL-6 и D-димером ($r=0,749$; $p=0,002$).

Молекулярно-генетическое исследование паренхимы легких крыс контрольных и опытных экспериментальных групп продемонстрировало проявление рибонуклеазной энзиматической активности при экспериментальном ОРДС.

Экспрессия гена RNASE1 в Модели 2 имеет обратную корреляционную связь с уровнем D-димера в сыворотке крови крыс ($r=-0,506$; $p=0,038$), что указывает на противовоспалительные свойства. Однако, следует отметить, что при внутрилегочном введении пептида RNASE2 повышение уровня экспрессии RNASE1 ассоциировано с укорочением ТВ ($r=-0,703$; $p=0,007$).

Эозинофильный нейротоксин (RNASE2) также оказывал влияние на показатели гемостаза. В Модели 2 корреляция уровня его экспрессии и концентрации D-димера носила обратный характер ($r=-0,495$; $p=0,037$), как и в случае с уровнем экспрессии гена RNASE1. Кроме того, при введении экзогенной рибонуклеазы в последней модели уровень экспрессии RNASE2 в паренхиме легких имел обратную связь с системной концентрацией IL-6 ($r=-0,855$; $p=0,002$) и RNASE2 ($r=-0,745$; $p=0,008$): в то время, как системно концентрация нейротоксина в Модели 2 с пептидом возрастала, при этом локально его экспрессия подавлялась.

Активность другой рибонуклеазы эозинофилов (RNASE3) была тесно ассоциирована с воспалением, поскольку концентрация его значимо возрастала в каждой опытной модели по сравнению с контрольной. В то же время, введение пептида рибонуклеазы оказало влияние на дальнейшую его экспрессию (присутствует значимое различие между Моделью 2 и Моделью 2 и пептидом RNASE2 внутрилегочно). Корреляционная связь была обнаружена между системным уровнем RNASE3 и местным уровнем экспрессии RNASE5 ($r=0,664$; $p=0,007$). Это указывает на разнонаправленное действие белков рибонуклеаз в иммунитете, поскольку, будучи ангиогенином, пятая рибонуклеаза оказывает противовоспалительное действие, прямо противоположное действию третьей рибонуклеазы; данная система регуляции позволяет поддерживать баланс между активацией и подавлением иммунного ответа.

Кроме RNASE5, также защитную функцию имеет белок RNASE7. Исходя из корреляционного анализа, повышение уровня экспрессии гена, кодирующего данный белковый продукт в паренхиме легких, связано со снижением концентрации TNF- α ($r=-0,900$; $p=0,037$), кроме того, это еще одна рибонуклеаза, активно экспрессируемая в ответ на введение пептида RNASE2.

Заключение. Острый респираторный дистресс-синдром представляет собой острое воспалительное поражение легких, которое приводит к увеличению проницаемости сосудов и объема легочной ткани, а также к уменьшению аэрации легких. Новые научные открытия о ходе

патологического процесса ОРДС позволяют совершенствовать методы лечения и снижать риски осложнений. В данном исследовании на экспериментальной модели ОРДС у лабораторных крыс Wistar были изучены особенности активности энзиматических механизмов группы рибонуклеаз А и их роль в иммунном ответе. Белки рибонуклеазы А, кроме прямых противомикробных свойств, выполняют также иммунорегуляторную роль в патологическом процессе ОРДС. Их экспрессия тесно связана с различными показателями гемостаза и иммунного ответа от начала его развития и до разрешения. Пептид рибонуклеазы 2, вводимый лабораторным крысам с экспериментальным ОРДС внутрилегочно, являлся триггером как для высвобождения рибонуклеаз, оказывающих противовоспалительное действие (RNASE5 и RNASE7), так и для нейротоксических продуктов эозинофилов (RNASE2 и

RNASE3). При введении RNASE2 проявилась активность RNASE1 индуцировать процесс свертывания.

Пятая и седьмая рибонуклеазы проявляли защитные функции в отношении поврежденной ткани легких. Различие в динамике поддержания концентрации RNASE2 на местном и системном уровнях подтверждает наличие протективной функции в отношении генерализации воспалительного процесса при экспериментальном ОРДС. На основе совокупности проведенных исследований можно сделать вывод о том, что ферменты рибонуклеазы являются неотъемлемым звеном иммунопатогенеза ОРДС. Иммунорегуляторные эффекты рибонуклеарных энзиматических механизмов проявляются как местно – в паренхиме легких, так и системно – в сыворотке крови.

Список цитированных источников

1. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») / А. И. Ярошецкий // Анестезиология и реаниматология. – 2020, – № 2. – С. 5–39.
2. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland / O. R. Luhr // *Am J Respir Crit Care Med*. American Lung Association – 1999. – Vol. 159, N 6. – P. 1849–1861.
3. Яцков, И. А. Липополисахарид и ОРДС, вызванный новой коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Э. И. Ряпова // *Медицинская иммунология*. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 7–18.
4. Абатуров, А. Е. Рибонуклеазы а - древнейшие компоненты неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 5. – С. 136–142.
5. Рибонуклеазы с антипролиферативной активностью: молекулярно-биологические и биохимические свойства / В. С. Покровский [и др.] // *Клиническая онкогематология*. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 130–137.
6. The Antimicrobial and Immunomodulatory Function of RNase 7 in Skin / Franziska Rademacher [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–11.
7. Ribonuclease-1 treatment after traumatic brain injury preserves blood–brain barrier integrity and delays secondary brain damage in mice / T. J. Krämer [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 5731.
8. RNase1 prevents the damaging interplay between extracellular RNA and tumour necrosis factor- α in cardiac ischaemia/reperfusion injury / H. A. Cabrera-Fuentes [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2014. – Vol. 112. – P. 1110–1119.
9. Ribonuclease 1 Enhances Antitumor Immunity against Breast Cancer by Boosting T cell Activation / Y. N. Wang [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2023. – Vol. 19, N 10. – P. 2957–2973.
10. Моделирование острого респираторного дистресс-синдрома у лабораторных животных / М. А. Матлакова [и др.] // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сборник научных трудов* / редкол. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк; М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск: БГМУ, 2022. – 50-57 с.

Role of ribonuclease proteins in the immune response in experimental acute respiratory distress syndrome

*Matlakova M. A., Pavlov K. I., Kanashkova T. A., Chernoshey D. A., Metelitsa T. G.,
Lagoda O. Yu., Chegodaeva E. V., Makarevich Zh. A., Krasovskaya V. S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Acute respiratory distress syndrome is an acute, diffuse, inflammatory lesion of the lungs, leading to increased vascular permeability of the lungs, increased lung weight and decreased aeration of the lung tissue. New knowledge about the course of the pathological process of ARDS allows us to improve treatment methods and reduce the risks of complications. In this study, using an experimental model of ARDS in Wistar laboratory rats, the properties of ribonuclease A group proteins and their role in the immune response were studied. Analysis of hemostasis indicators, as well as the results of serological and molecular genetic studies have shown that ribonucleases have immunomodulatory properties, interacting with cytokines, and influence the mechanisms of coagulation in this pathology

Keywords: ARDS, ribonucleases, DIC syndrome, hemostasis, cytokines.