

УДК 623.459.452 : [616.33/34] (045)

*С.П. Сидоров<sup>1</sup>, А.А. Сергеев<sup>1</sup>, С.В. Чепур<sup>1</sup>, И.И. Алексеева<sup>1</sup>,  
О.О. Владимирова<sup>1</sup>, Е.Б. Жаковко<sup>1</sup>, А.А. Кузьмин<sup>1</sup>,  
А.И. Ширяева<sup>1</sup>, К.А. Булка<sup>2</sup>*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Резюме. Введение.** Сернистый иприт — высокотоксичное отравляющее вещество кожно-нарывного действия (везикант), которое широко использовали в качестве химического оружия в войнах и вооруженных конфликтах. Актуальность исследований патогенеза поражений ипритом обусловлена отсутствием не только обладающих высокой эффективностью антидотов, но и средств патогенетической терапии. **Цель работы** — изучение морфофункциональных изменений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при моделировании резорбтивного действия иприта. **Материалы и методы.** В экспериментах на крысах в динамике ипритной интоксикации оценивали выраженность диареи, пропульсивную активность и удельную массу ЖКТ, а также проводил патоморфологическое исследование тонкой кишки. **Результаты исследования.** Полученные данные свидетельствуют о развитии при ипритной интоксикации сочетанного нарушения моторно-эвакуаторной, барьерной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника. **Заключение.** Авторы статьи постулируют, что синдром кишечной недостаточности является важным звеном пато- и танатогенеза при ипритной интоксикации. Кроме того, осложняющими течение синдрома кишечной недостаточности при ипритной интоксикации следует рассматривать секвестрацию жидкости и повышение внутриполостного давления в ЖКТ, которые развиваются вследствие его функциональной несостоятельности.

**Ключевые слова:** сернистый иприт, острое резорбтивное действие, патогенез, желудочно-кишечный тракт, синдром кишечной недостаточности, острая паралитическая кишечная непроходимость, секвестрация жидкости

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сидоров Сергей Павлович

sidorovsp@gmail.com

Дата поступления 28.04.2022 г.

Образец цитирования:

Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимирова О.О., Жаковко Е.Б., Кузьмин А.А., Ширяева А.И., Булка К.А. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №2, с. 142–162, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162

### Введение

Программа уничтожения запасов химического оружия (ХО), реализуемая международным сообществом в рамках выполнения «Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и

применения ХО и о его уничтожении», существенно повысила уровень международного контроля за распространением боевых отравляющих веществ, но не привела к полному исключению химических угроз, связанных с их применением [1].

Сернистый иприт (далее — иприт) — высокотоксичное отравляющее вещество кожно-нарывного действия (везикант), которое широко использовали в качестве ХО в войнах и вооруженных конфликтах. За последние годы на Ближнем Востоке зарегистрированы многократные случаи применения иприта террористическими организациями [2–6].

Актуальность исследований патогенеза поражений ипритом предопределена тем, что до сих пор отсутствуют не только обладающие высокой эффективностью антидоты, но и средства патогенетической терапии [7]. За более чем вековую историю изучения механизмов токсического действия иприта было проведено колоссальное количество исследований, на основании результатов которых был сформулирован ряд гипотез, претендующих на раскрытие патогенеза и объяснение клинических особенностей поражений этим токсикантом вследствие энергодефицита [8], нарушений тиол-кальциевого гомеостаза [9], оксидативного стресса [10] и др. Вместе с тем, апробация подходов к фармакологической коррекции патологических механизмов, лежащих в основе указанных концепций, показала их ограниченную терапевтическую эффективность.

При различных путях поступления иприта в организм чрезвычайно высока вероятность развития эффектов, связанных с его резорбцией, выраженность которых предопределяет тяжесть поражения и развитие состояний, угрожающих жизни. Острое резорбтивное действие (ОРД) иприта, развивающееся после его абсорбции и поступления в системный кровоток, приводит, прежде всего, к поражению органов и тканей, клеточные элементы которых обладают высокой пролиферативной активностью. Наряду с костным мозгом и органами иммунной системы к ним относят слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, прежде всего, тонкой кишки [11]. При этом следует учитывать экспериментальные данные, свидетельствующие об участии кишечника в биотрансформации и экскреции иприта [12]. Кроме того, установлено, что гастроэнтерологическая симптоматика по частоте одна из наиболее часто встречающихся у пораженных этим везикантом. Так в период ирано-иракской войны, у 62% иранских военнослужащих, поступивших в госпиталь Имам Реза с подтвержденным диагнозом ипритного поражения, в остром периоде регистрировали тошноту, рвоту, анорексию, диарею, абдоминальные боли, мелену и гематомезис [13].

Несмотря на вышеизложенное, поражения ЖКТ и механизмы их развития при ипритной интоксикации на настоящий момент изучены крайне недостаточно, а специальные исследования, посвященные всестороннему изучению данных аспектов патогенеза, не проводились.

Таким образом, **цель** настоящего исследования состояла в изучении морфофункциональных изменений ЖКТ при моделировании резорбтивного действия иприта у крыс.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из питомника лабораторных животных РАН «Рапполово» (Ленинградская область). При выполнении экспериментов соблюдали правила гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС [14].

ОРД моделировали внутримышечным введением иприта в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub> (4,0 мг/кг). Растворы токсиканта готовили на диметилсульфоксиде, содержание которого в конечном рабочем растворе составляло 4%.

В ходе исследования выполнено несколько серий экспериментов с различным дизайном:

1. Оценку выраженности диареи у крыс осуществляли по изменению консистенции стула в баллах от 0 до 3 (0 — стул не изменен, 1 — кашицеобразный, 2 — жидкий, 3 — водянистый) в динамике в период наблюдения с 1-х по 4-е сут. В анализ также были включены данные, полученные нами ранее при изучении острой токсичности иприта при идентичных условиях проведения экспериментов.

2. Патоморфологическое исследование органов ЖКТ, для которого крысы были распределены на четыре опытные группы. Каждой группе соответствовал срок наблюдения — с 1-х по 4-е сут после

введения иприта. Отдельную группу составляли интактные крысы (группа контроля). Животных этой серии экспериментов содержали в условиях свободного доступа к воде и корму.

Патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование органов брюшной полости, гистологический анализ структурных изменений тощей кишки и оценку клеточности эпителиального пласта слизистой оболочки 12-перстной кишки.

Для проведения гистологического исследования фрагменты тощей кишки фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина. Обезжизнение тканей проводили в этиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в парафин. Далее, с помощью микротомы «Leica RM 2235» (Германия) готовили срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином Карazzi и эозином. Препараты анализировали при помощи микроскопа «Leica DM 2500» (Германия) с камерой регистрации изображения «Leica DFC». При гистологическом исследовании в эпителиальной выстилке криптального отдела тощей кишки оценивали количество митозов и визуализируемые бокаловидные клетки (БК).

Для определения клеточности эпителиального пласта слизистой оболочки тонкой кишки у животных извлекали фрагмент 12-перстной кишки и промывали его дистиллированной водой [15]. Эпителиальные клетки смывали шлифованным стеклом и суспендировали в течение 3-х мин в 5 мл 5%-го раствора уксусной кислоты при помощи шприца с иглой диаметром 0,5 мм. Количество энтероцитов подсчитывали в камере Горяева в 1 мм<sup>3</sup> взвеси.

3. Оценка индекса пропульсивной активности (ИПА) и удельной массы ЖКТ. Для этой серии экспериментов крысы, так же как и в двух предыдущих сериях, были распределены на опытные группы по срокам наблюдения — с 1-х по 4-е сут и группу контроля. Отличие в условии проведения эксперимента заключалось в том, что животных выводили из опыта натошак (пищевая депривация в течение суток, доступ к воде при этом оставляли *ad libitum*).

Оценку ИПА ЖКТ проводили методом «угольной метки». Для этого готовили 10% суспензию активированного угля, которую вводили крысам внутривентрикулярно в объеме 1 мл на 100 г массы тела. Спустя 1 ч после введения метки крыс выводили из опыта и при аутопсии измеряли длину окрашенного участка тонкой кишки. ИПА рассчитывали по формуле:

$$\text{ИПА} = \frac{A_1}{A_2} \times 100,$$

где  $A_1$  — длина тонкой кишки, окрашенной суспензией активированного угля;  $A_2$  — общая длина тонкой кишки.

Для оценки удельной массы ЖКТ осуществляли частичную эвисцерацию органокомплекса ЖКТ, включающего желудок, тонкую и толстую кишки, с предварительным наложением лигатур в области нижней части пищевода и прямой кишки. Показатель учитывали в процентах от массы тела животного в соответствующий срок наблюдения.

Для оцениваемых количественных параметров при статистическом анализе вычисляли основные дескриптивные характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, медиану и интерквартильный размах [16]. Гипотезу о нормальности распределений проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, равенство генеральных дисперсий — критерием Левена. Поскольку распределение величин во всех сравниваемых вариационных рядах зачастую не соответствовало нормальному, а дисперсии распределений были не равны, для выявления статистических различий между группами использовали непараметрические методы анализа. Статистический анализ показателей выраженности диареи проводили с использованием точного критерия Фишера в сравнении с показателями животных опытной группы в 1-е сут наблюдения.

Для каждой из непрерывных величин данные приведены в формате  $Me [Q1; Q3]$  — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Полученные результаты

Оценка выраженности диареи — характерного клинического признака, наблюдаемого у крыс при

ипритной интоксикации, — показала, что на 1-е сутки диарея отсутствует у всех животных (рис. 1). На 2-е сут только у 22% животных наблюдали диарею с выраженностью 1–2 балла. На пике интоксикации — 3-и сут после введения иприта — у подавляющего большинства крыс (86%) регистрировали диарею с выраженностью 3 балла. На 4-е сут регистрировали гибель 61% животных, при этом среди выживших крыс соотношение животных без диареи и с синдромом диареи составило 1:3. Отдельно стоит обратить внимание, что в период наблюдения у всех животных диарея была без геморрагических проявлений.

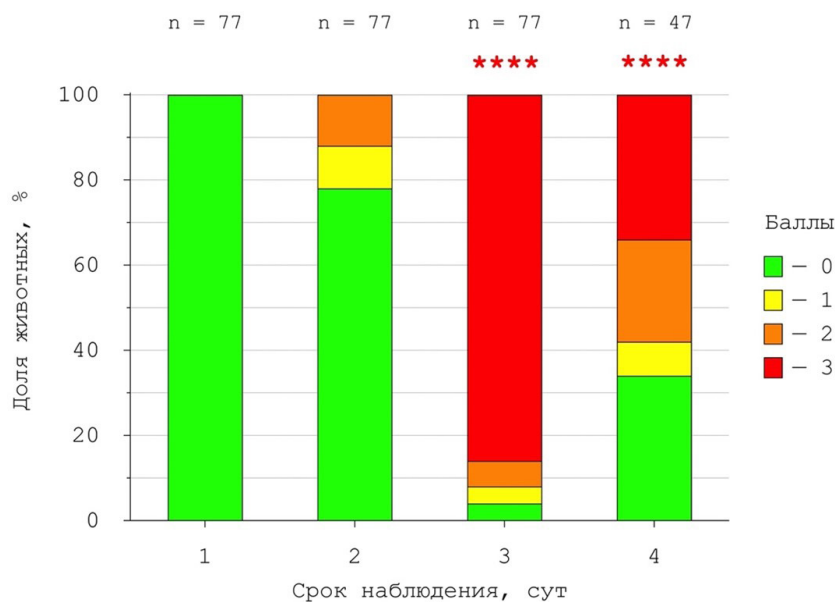


Рисунок 1 — Динамика выраженности диареи у крыс при моделировании ОРД иприта. Примечание — \*\*\*\* — различия значимы в сравнении с 1 сут по точному критерию Фишера ( $p < 0,0001$ ).

Figure 1 — Diarrhea dynamics in sulfur mustard intoxication in rats. Note — \*\*\*\* — significantly different from the first day by the Fisher's test ( $p < 0.0001$ ).

При вскрытии брюшной полости животных наблюдали выраженное газонаполнение и депонирование жидкости в просвете ЖКТ на 3-и и 4-е сут интоксикации (рис. 2). При этом желудок содержал неперевавленную пищу и был резко увеличен в размерах, петли кишечника раздуты и напряжены, наполнены жидким и прозрачным содержимым. Размеры желудка и слепой кишки могли достигать 4–5 см в длиннике.

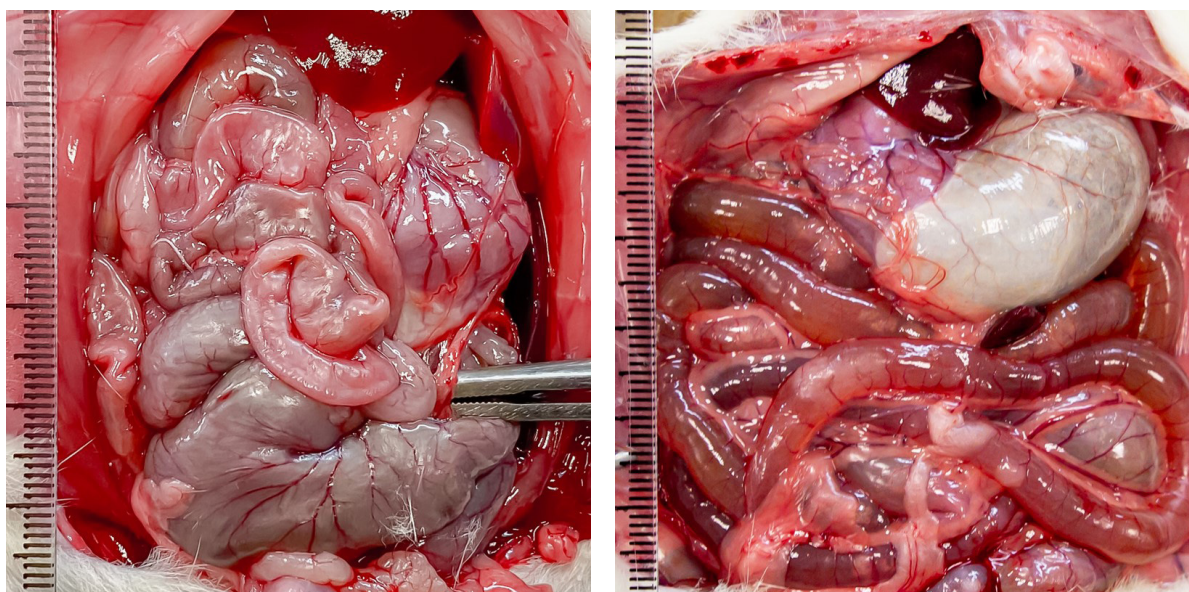


Рисунок 2 — Внешний вид органов брюшной полости крыс: а — контрольные животные. Желудок (Ж), петли тонкой кишки (ПК) в спавшемся состоянии. б — через 3 сут после введения иприта в дозе

1,0 ЛД50. Желудок заполнен непереваренной пищей и значительно увеличен в размерах; петли тонкой кишки напряжены, наполнены жидким и прозрачным содержимым.

Figure 2 — Rats' abdominal organs: а — control animals. Stomach (Ж), small intestine loops (ПК) in collapsed state. б — 3 days after sulfur mustard administration at a dose of 1.0 LD50. Stomach is full of indigested food and sharply increased in size; small intestine loops are tense and full of clear liquid content.

Исследование удельной массы органов ЖКТ после частичной эвисцерации показало её прогрессивное увеличение в период наблюдения. Оцениваемый показатель достигал значимых различий на 3-и и 4-е сут после введения иприта и составлял 126% и 177% от уровня контроля, соответственно (табл. 1). Наблюдаемое увеличение удельной массы ЖКТ происходило преимущественно за счёт секвестрации жидкости, поскольку отчетливо визуализировали её содержание.

Таблица 1  
Динамика удельной массы ЖКТ крыс при моделировании ОРД иприта, n=10

Группа животных	Удельный вес ЖКТ, % от массы тела, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости, p *
Контроль	8,4 [7; 10,3]	—
1 сут	9,1 [8,6; 10,2]	> 0,99
2 сут	10,2 [9,1; 12,3]	0,1
3 сут	11,8 [10,9; 13,5]	< 0,0001
4 сут	14,9 [10,8; 17,1]	< 0,0001

Примечание — \* — при сравнении с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность по методу Данна.

Table 1  
Gastrointestinal tract's specific weight in sulfur mustard intoxication in rats, n=10

Group of animals	Gastrointestinal tract's specific weight, % of body weight, Me [Q1; Q3]	Significance level, p *
Control	8,4 [7; 10,3]	—
Day 1	9,1 [8,6; 10,2]	> 0,99
Day 2	10,2 [9,1; 12,3]	0,1
Day 3	11,8 [10,9; 13,5]	< 0,0001
Day 4	14,9 [10,8; 17,1]	< 0,0001

Note — \* — when compared with values of control group according to Kruskal–Wallis and followed by Dunn's multiple comparisons tests.

Исследование моторно-эвакуаторной функции ЖКТ показало, что при моделировании ОРД иприта с 3-х сут снижается ИПА, достигая минимальных значений на 4-е сут, что составляло 50 % от уровня контроля (табл. 2). При этом у 2 из 10 животных регистрировали полный паралич ЖКТ, в таких случаях вводимая угольная суспензия оставалась в желудке, не продвигаясь в аборальном направлении.

Таблица 2  
Динамика пропульсивной активности ЖКТ крыс при моделировании ОРД иприта

Группа животных	ИПА, %, Me [Q1; Q3], n=10	Уровень значимости, p *
Контроль	97,5 [92,1; 100,0]	—
1 сут	89,9 [85,5; 90,6]	0,5
2 сут	87,9 [62,6; 94,6]	0,19
3 сут	60,7 [48,9; 79,2]	0,0004
4 сут	48,7 [20,5; 85,0]	0,0009

Примечание — \* — при сравнении с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность по методу Данна.

Таблица 2

## Propulsive activity of gastrointestinal tract in sulfur mustard intoxication in rats

Group of animals	Propulsive activity, %, Me [Q1; Q3], n = 10	Significance level, p *
Control	97,5 [92,1; 100,0]	
Day 1	89,9 [85,5; 90,6]	0,5
Day 2	87,9 [62,6; 94,6]	0,19
Day 3	60,7 [48,9; 79,2]	0,0004
Day 4	48,7 [20,5; 85,0]	0,0009

Note — \* — when compared with values of control group according to Kruskal-Wallis and followed by Dunn's multiple comparisons tests.

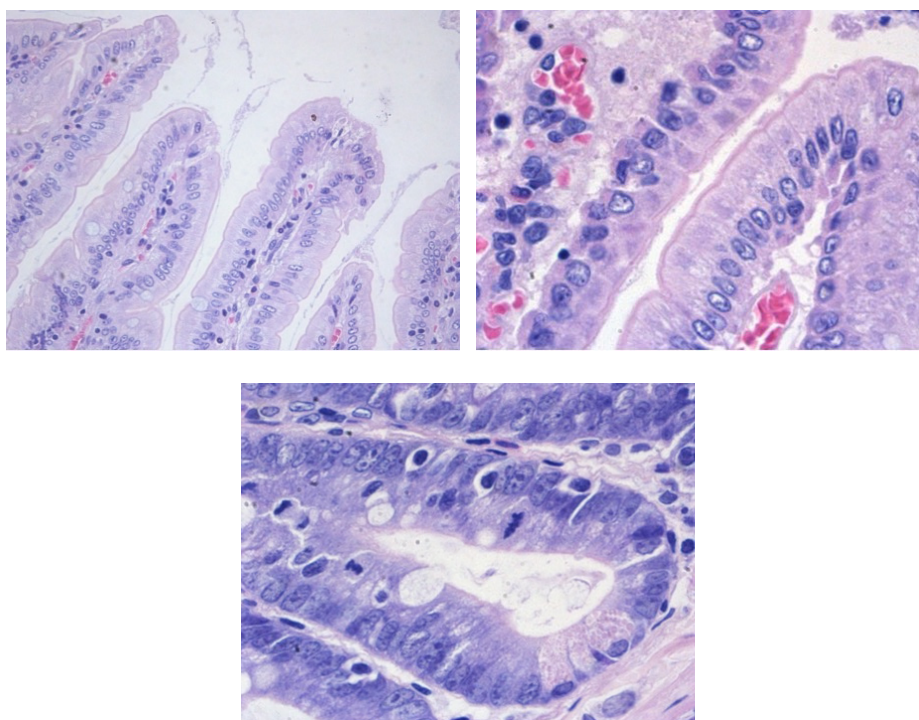


Рисунок 3 — Микропрепараты тощей кишки крыс группы контроля. а, б — Апикальные отделы ворсинок.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Высокие цилиндрические клетки, покрытые выраженной щёточной каёмкой. в — Крипталый отдел.  $\times 1000$ . Свободные просветы, БВК умеренного наполнения секретом, многочисленные картины митозов, умеренная инфильтрация стромы лимфоцитами и эозинофилами.

Figure 3 — Control rats' jejunum microsections. а, б — Apical regions of villi.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Tall cylindrical cells, coated with a prominent brush border. в — Cryptal section.  $\times 1000$ . Bright lumens, goblet cells with a moderate accumulation of secretion, multiple mitosis patterns, a moderate lymphocytic and eosinophilic stromal infiltration.

При проведении гистологического исследования у всех животных из группы контроля наблюдали обычное строение слизистой и мышечной оболочек тощей кишки, её подслизистой основы (рис. 3). Энтероциты ворсинок цилиндрической формы плотно прилегали друг к другу, имели однотипную структуру ядер и выраженную оксифильную щёточную каёмку. Крипты трубчатой формы имели незначительные просветы и были выстланы крупными энтероцитами и БВК с умеренным количеством секрета. Строма ворсинок и крипт содержала небольшое количество клеточного инфильтрата. Миоциты мышечного слоя имели равномерную окраску без контрактурных изменений, внутриклеточного и интерстициального отеков.

На 1 сут после введения иприта в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub> состояние энтероцитов тощей кишки в ворсинках и криптальном отделе существенно различалось (рис. 4). В то время как в ворсинках сохранялись обычное строение и плотность расположения энтероцитов, в криптах выявляли снижение клеточности эпителиальной выстилки, большинство энтероцитов были измененного вида с набуханием

ядер и увеличением ядрышек. В эпителиальном пласте крипт выявляли распад отдельных клеток и наличие апоптических телец, отмечали снижение количества митозов и появление их атипичных форм. В БВК наблюдали значительное накопление секрета в цитоплазме, за счет чего усиливалась степень их визуализации. Отмечали незначительный приток эозинофилов в строму ворсинок и крипт. В мышечной оболочке определяли отек стромы, внутриклеточный перинуклеарный отек части миоцитов и множественные гиперконтрактурные участки с повышенной эозинофилией цитоплазмы.

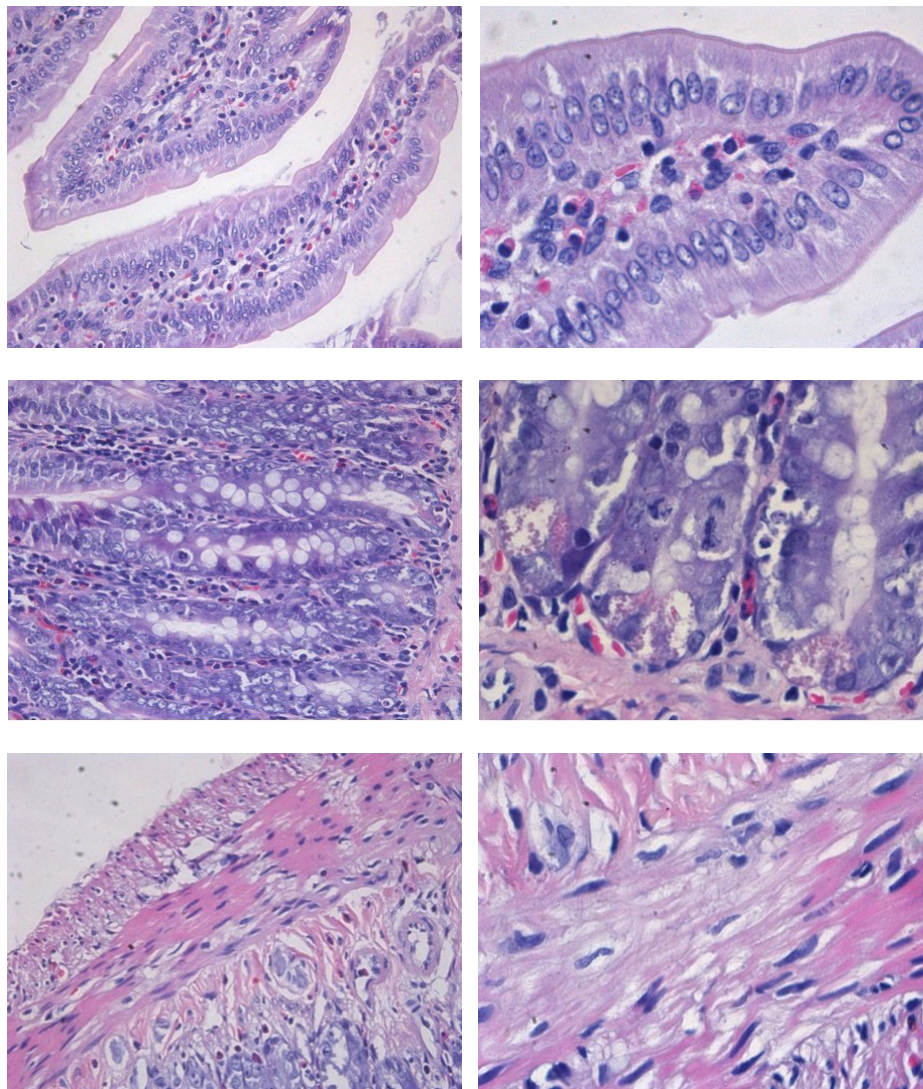


Рисунок 4. Микропрепараты тощей кишки крыс на 1 сут после введения иприта. а, б — Ворсинки.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Энтероциты обычного вида. Отдельные клетки в состоянии пикноморфии. Повышенное количество эозинофилов в строме. в, г — Крипталый отдел.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Инфильтрация стромы. Крупные бокаловидные клетки, заполненные секретом. Набухшие ядра отдельных энтероцитов. Дистрофически измененные клетки Панета. Апоптические тельца на месте погибших клеток. д, е — Мышечный слой.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Внутриклеточный и стромальный отёк. Фокусы неравномерной окраски, соответствующие зонам сокращения миоцитов. Клетки с повышенной эозинофилией и «извитостью» ядер.

Figure 4. Rats' jejunum microsections 1 day post-exposure. а, б — Villi.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Normal appearing enterocytes. Individual cells in picnomorphic state. Increased eosinophil level in stroma. в, г — Cryptal section.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Stromal infiltration. Large goblet cells full of secretion. Swollen nuclei in individual enterocytes. Burned-out Paneth cells. Apoptotic bodies in place of the killed cells. д, е — Muscular layer.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Intracellular and stromal edemas. Unlevel staining foci, corresponding to myocyte contraction zones. Cells with increased eosinophil count and nuclear "twisting".

На 2 сут после введения иприта наблюдали заметное снижение количества энтероцитов не только в криптах, но и на ворсинках (рис. 5). На ворсинках тела клеток были уплощены, местами резко вытянуты по базальной мембране, высота щёточной каёмки энтероцитов снижена. Усиливалась пенетрация эпителиального пласта лимфоцитами. В структуре эпителиального пласта практически не визуализировали БВК, содержащие секрет. В структуре эпителиального пласта практически не визуализировали БВК, содержащие секрет.

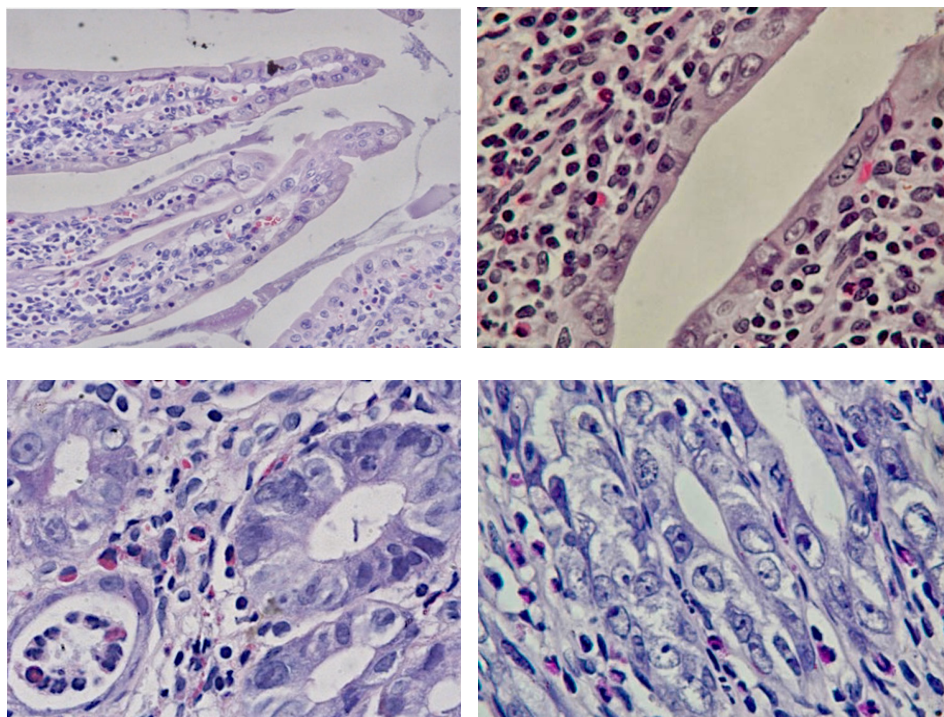


Рисунок 5 — Микропрепараты тощей кишки крыс на 2 сут после введения иприта. а, б — Ворсинки.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Сниженное количество энтероцитов, растянутых по базальной мембране, ядра клеток вакуолизированы. Пенетрация эпителиального пласта лимфоцитами. Клеточный инфильтрат в строме ворсинок. в, г — Крипталый отдел.  $\times 1000$ . Подавляющее количество энтероцитов с набухшими ядрами и активными ядрышками. Отсутствие визуализации БВК в пласте. Эозинофильный инфильтрат в строме. Единичные картины митозов.

Figure 5 — Rats' jejunum microsections 2 days post-exposure. а, б — Villi.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Decreased amount of enterocytes, elongated along the basal membrane; vacuolated cell nuclei. Lymphocyte penetration into epithelial lining. Infiltrating cells in villi stroma. с, d — Cryptal section.  $\times 1000$ . Most enterocytes have swollen nuclei and active nucleoli. No goblet cells visualization in the layer. Eosinophilic stromal infiltration. Singular mitosis patterns.

Объемы ядер клеток были увеличены за счет их набухания и вакуолизации. Существенно изменилось состояние ядрышек — наблюдали увеличение их количества и размеров, преимущественно в криптальной зоне. В криптах сохранялась низкая митотическая активность. В строме и в составе эпителиального пласта крипт увеличивалось количество погибших клеточных форм инфильтрата в виде апоптических телец. Клетки Панета содержали сниженное количество гранулята при просветлении цитоплазмы. Увеличивалась площадь миоцитов с контрактурными изменениями.

На 3 сут после введения токсиканта на поверхностях ворсинок и криптальных участков увеличивались количество и плотность расположения энтероцитов, что сопровождалось изменением их высоты и приобретением клетками кубической формы и сокращением расстояния между ядрами клеток в пласте при сохранении набухания ядер и активного состояния ядрышкового аппарата (рис. 6). В криптальных областях в большем количестве выявляли митозы, визуализировали единичные БВК, содержащие секрет. В мышечной оболочке наблюдали сокращение площади контрактурно измененных миоцитов при сохранении проявлений миоцитарной дистрофии.



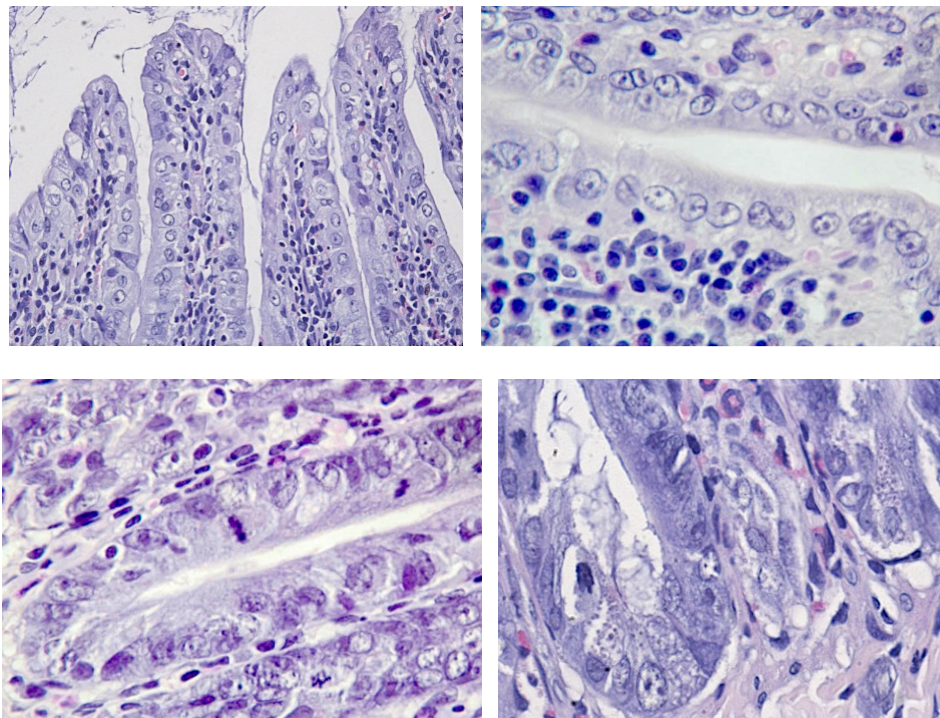


Рисунок 6 — Микропрепараты тощей кишки крыс на 3 сут после введения иприта. а, б — Ворсинки.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Энтероциты кубической формы с крупными ядрами и активным ядрышковым аппаратом. Выраженная вакуолизация цитоплазмы и части ядер. Единичные БВК, содержащие секрет. Повышенное количество инфильтрата. в, г — Крипталый отдел.  $\times 1000$ . Энтероциты преимущественно призматической формы с увеличенными объемами апикальной цитоплазмы и сохранными крупными ядрами.

Figure 5 — Rats' jejunum microsections 3 days post-exposure. а, б — Villi.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Cubic-shaped enterocytes with large nuclei and active nucleolar apparatus. Prominent vacuolization of cytoplasm and nuclei fraction. Single, secretion-filled VGCs. An increased infiltrate amount. в, г — Cryptal section.  $\times 1000$ . Most enterocytes are of prismatic shape, with apical cytoplasm's volume expansion and intact large nuclei.

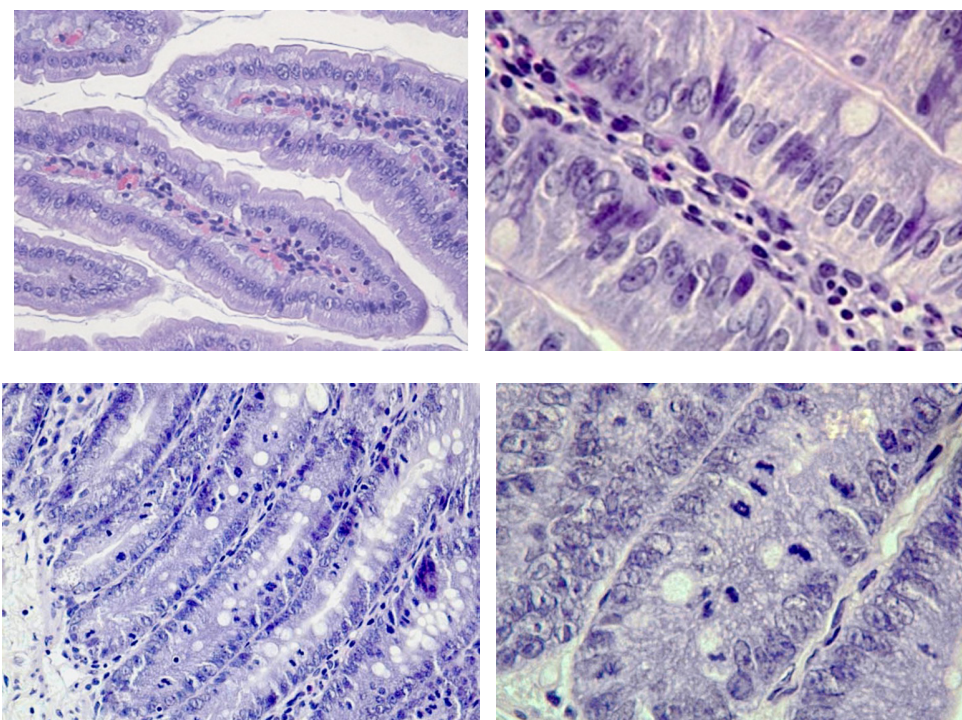


Рисунок 7 — Микропрепараты тощей кишки крыс на 4 сут после введения иприта. а, б — Ворсинки.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Плотное расположение призматических энтероцитов с однотип-

ными ядрами. Нормализация клеточного состава стромального инфильтрата. БВК с умеренным количеством секрета. в, г — Крипталый отдел.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , соответственно. Призматическая форма энтероцитов. Множественные картины митозов. Визуализация БВК.

Figure 7 — Rats' jejunum microsections 4 days post-exposure. а, б — Villi.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Close-packed arrangement of prismatic-shaped enterocytes with the same-type nuclear structure. Normalization of the stromal infiltrate's cellular composition. Goblet cells with a moderate secretion content. в, г — Cryptal section.  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , correspondingly. Enterocytes are of prismatic shape. Multiple mitosis patterns. Goblet cells visualization.

К концу периода наблюдения за животными после введения иприта в тощей кишке отмечали нормализацию состояния клеток эпителиальной выстилки ворсинок и крипт (рис. 7). Энтероциты приобретали призматическую форму, плотно прилегали друг к другу, имели однотипную структуру ядер. В сравнении с морфологической картиной, наблюдаемой на 3-и сут интоксикации, количество стромального инфильтрата уменьшалось до уровня контроля, увеличивалось количество БВК с обширной цитоплазмой, в криптах наблюдали увеличение количества митозов с расширением зоны их локализации. У основания крипт просматривали расширенные лимфатические сосуды. Миоциты мышечных слоев не имели дистрофических и контрактурных изменений.

Оценка митотической активности клеток в гистологических срезах тощей кишки при введении иприта у крыс показала, что в эпителиальной выстилке крипт уменьшается количество митозов на 1-е и 2-е сут после введения токсиканта (табл. 3). На 4-е сут регистрировали увеличение количества митозов, что, вероятно, является отражением компенсаторной реакции, направленной на поддержание тканевого гомеостаза.

Таблица 3

Динамика морфометрических показателей тонкой кишки крыс при моделировании ОРД иприта у крыс, Ме [Q1; Q3], n=6

Группа животных	Количество митозов, ед.	Количество БВК, ед.	Количество энтероцитов, $\times 10^6/\text{мм}^3$
Контроль	3,8 [3,7; 4,8]	22,1 [17,0; 24,9]	7,3 [6,9; 7,5]
1 сут	1,6 [0,9; 2,1] *	13,4 [10,2; 14,3]	7,2 [6,2; 8,8]
2 сут	1,2 [0,9; 1,4] **	0,7 [0,3; 1,2] **	2,6 [2,5; 4,5] **
3 сут	3,7 [2,7; 4,6]	5,6 [4,1; 6,0] *	2,5 [1,4; 4,4] **
4 сут	6,6 [5,8; 7,2] **	16,0 [13,9; 18,0]	5,8 [4,4; 6,6]

Примечание. Различия значимы при сравнении с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Данна: \* —  $p \leq 0,01$ ; \*\* —  $p \leq 0,001$ .

Table 3

Dynamics of morphometric parameters of small intestine in sulfur mustard intoxication in rats, Me [Q1; Q3], n=6

Group of animals	Number of mitosis, unit	Goblets cell count, unit	Enterocyte count, $\times 10^6/\text{mm}^3$
Control	3,8 [3,7; 4,8]	22,1 [17,0; 24,9]	7,3 [6,9; 7,5]
Day 1	1,6 [0,9; 2,1] *	13,4 [10,2; 14,3]	7,2 [6,2; 8,8]
Day 2	1,2 [0,9; 1,4] **	0,7 [0,3; 1,2] **	2,6 [2,5; 4,5] **
Day 3	3,7 [2,7; 4,6]	5,6 [4,1; 6,0] *	2,5 [1,4; 4,4] **
Day 4	6,6 [5,8; 7,2] **	16,0 [13,9; 18,0]	5,8 [4,4; 6,6]

Note. Differences are significant when compared with values of control group according to Kruskal-Wallis and followed by Dunn's multiple comparisons tests: \* —  $p \leq 0.01$ ; \*\* —  $p \leq 0.001$ .

Определение количества энтероцитов в слизистой 12-перстной кишки при моделировании ОРД иприта у крыс показало, что через сутки после введения токсиканта клеточность слизистого слоя не отличалась от показателей группы контроля (табл. 3). На 2-е и 3-и сутки регистрировали выраженное уменьшение (более 60%) количества энтероцитов в сравнении с контролем. К концу на-

блюдения оцениваемый показатель статистически не отличался от значений показателя животных контрольной группы.

Оценка количества БВК, визуализируемых по содержанию секрета, в гистологических срезах тощей кишки при моделировании ОРД иприта у крыс показала снижение их количества на 2-е и 3-и сут в сравнении с группой контроля, при этом наиболее выраженное снижение — более 60% — регистрировали на 2-е сут (табл. 3).

### Обсуждение

Приступая к обобщению и обсуждению полученных результатов, дадим характеристику некоторых особенностей токсического действия иприта в диапазоне доз от минимально летальной до абсолютно летальной, наблюдаемых у крыс, в том числе описанных нами ранее [17]:

– через 1–2 сут после введения токсиканта (скрытый период) крысы не отличаются от интактных животных по клиническим признакам. К исходу вторых суток животные становятся вялыми и малоподвижными, у них начинается развиваться диарея, интоксикация достигает пика на 4–5 сут, тогда же наступает гибель животных;

– у животных, которые выживают в критический период, симптомы интоксикации нивелируются и спустя 6–7 сут они клинически не отличаются от интактных;

– медианное время выживания крыс меняется незначительно и варьирует от 4,1 сут при введении иприта в минимально летальной дозе до 3,3 сут при введении абсолютно летальной дозы (собственные данные). По нашему мнению, указанная особенность свидетельствует о существовании некой относительно устойчивой критической системы организма, которая имеет важное танатогенетическое значение. Учитывая полученные при проведении исследования данные, можно предположить, что этой системой является ЖКТ.

Представленные выше результаты исследования позволяют дать следующие характеристики морфофункциональным изменениям ЖКТ, наблюдаемым у крыс при воздействии иприта в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub>.

Поражение слизистой кишечника протекает по катаральному типу (отсутствуют признаки эрозивных, язвенных и некротических изменений) начиная с 1-х суток и сохраняется весь период наблюдения. Морфологические изменения в слизистой кишечника характеризуются выраженными воспалительно-деструктивными изменениями и клеточной гибелью (визуализируются как некротически, так и апоптотически измененные клетки).

Патоморфологические изменения в слизистой кишечника имеют отчетливую временную и пространственную организацию в пределах системы «крипта-ворсинка». Наиболее ранним (спустя 1–2 сут) выявляемым изменением является уменьшение митозов в криптальной зоне (локус активно пролиферирующих клеток), на 2-е и 3-и сут интоксикации в ворсинках тонкой кишки развивается снижение клеточности (цитопения) эпителия слизистого слоя. Эпителий кишечника относят к наиболее изученным саморегулирующимся системам клеточного обновления и тканевого гомеостаза [18, 19]. По литературным данным, время обновления энтероцитов 12-перстной и тощей кишки у крыс составляет 1,9 и 2,2 сут, соответственно [20, 21]. Следовательно, обнаруженная цитопения может быть прямым следствием митотического блока камбиальных элементов в криптальном отделе и одним из важнейших механизмов нарушения барьерной функции тонкой кишки.

Наряду с уменьшением пула функционирующих энтероцитов (увеличение числа клеток с выраженными дистрофическими изменениями, снижение общего их количества вследствие гибели клеток и митотического блока камбиальных элементов) наблюдали снижение высоты их щёточной каёмки, что, очевидно, обуславливает нарушение пристеночного пищеварения и в целом пищеварительной функции тонкой кишки.

Наблюдаемая при моделировании ОРД иприта цитопения кишечного эпителия сопровождается истощением активности и отсутствием визуализации БВК. Одна из важнейших функций БВК — продукция секреторных муцинов, которые формируют вязко-эластический слой интестинальной слизи, выполняющей барьерную и пищеварительную функции. Таким образом, снижение секреции муцинов также приводит к повышению проницаемости энтерогематического барьера и нарушению пристеночного пищеварения.

При моделировании ОРД иприта развивается острая паралитическая (адинамическая) кишечная

непроходимость (паралитический илеус) — состояние, обусловленное прогрессирующим снижением тонуса и перистальтики кишечной мускулатуры (парез) вплоть до развития полного паралича ЖКТ и вызывающее стаз кишечного содержимого. Данные, полученные нами при оценке структурных (зоны выраженной контрактуры в виде фокусов эозинофилии мышечных слоев и «извитые» ядра миоцитов, наблюдаемые преимущественно на 1–2 сут) и функциональных (резкое снижение пропульсивной активности кишечника на 3–4 сут) изменений, свидетельствуют о сложном патогенезе наблюдаемой моторной дисфункции кишечника. Учитывая полученные данные, возможно предположить, что нарушение моторно-эвакуаторной функции при ипритной интоксикации в динамике своего формирования последовательно проходит две фазы: раннюю гипермоторную и позднюю гипомоторную.

Необходимо отметить, что острая кишечная непроходимость до настоящего времени занимает одно из первых мест по летальности в структуре острых заболеваний органов брюшной полости и является жизнеугрожающим состоянием [22, 23]. В хирургической практике хорошо известно, что снижение двигательной активности кишечника сопровождается нарушением реабсорбции жидкости из просвета ЖКТ и угнетением процессов полостного и пристеночного пищеварения. Секвестрация жидкости в так называемом «третьем пространстве» (в данном случае — ЖКТ) приводит к выключению её из обменных процессов. ЖКТ становится резервуаром, в котором не действуют физиологические механизмы регуляции водно-электролитного обмена. Известно, что у человека при кишечной непроходимости за сутки в петлях кишечника может накапливаться до 8 л жидкости, по электролитному составу близкой к плазме крови [24]. Секвестрация жидкости, обусловленная секреторно-абсорбционной дисфункцией ЖКТ, приводит к гиповолемии, дегидратации тканей, нарушениям микроциркуляции, тканевой гипоксии, электролитному и кислотно-щелочному дисбалансу. Кроме того, развитие гипокалиемии и ацидоза может значительно снижать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника.

Выявленные нами в ходе экспериментов признаки секвестрации жидкости в ЖКТ позволяют говорить о том, что наблюдаемая при ипритной интоксикации у крыс диарея клинически характеризует секреторно-абсорбционную дисфункцию ЖКТ. Диарея в данном случае, вероятно, имеет сложные механизмы формирования и включает в той или иной степени все возможные патофизиологические компоненты (секреторный, осмотический, экссудативный и моторный).

Признаки повышения внутриполостного давления в ЖКТ, наблюдаемые у крыс на пике ипритной интоксикации, в свою очередь, также может быть рассмотрено как важное патогенетическое звено ипритной интоксикации. Формирование вследствие этого растяжения желудка и петель кишечника потенциально способно приводить к местным и рефлекторным расстройствам пищеварительной системы и других функциональных систем гомеостаза. Установлено, что в условиях полостной гипертензии развиваются нарушения микроциркуляции в стенке кишки и циркуляторная гипоксия энтероцитов, которые способствуют их апоптозу и приводят к повышению кишечной проницаемости [25, 26]. Сопоставляя полученные данные, можно предположить, что наблюдаемые при моделировании ОРД иприта парез и паралич ЖКТ, по крайней мере частично, обусловлены тормозными висцеро-висцеральными рефлексам, возникающими при перерастяжении желудочной и кишечной стенки. В конечном итоге каскад патологических событий приводит к формированию порочного круга и неизбежному нарушению энтерогематического барьера.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о развитии у крыс при введении иприта в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub> сочетанных нарушений барьерной, моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций ЖКТ, что позволяет применить для описания наблюдаемых изменений термин — синдром кишечной недостаточности (СКН). В клинической практике этот термин употребляется в контексте абдоминальной хирургической патологии, а наиболее часто — при таких urgentных состояниях как острая кишечная непроходимость, распространённый перитонит, панкреонекроз и др. [27–32]. Развитие СКН приводит к выключению тонкой кишки из межлужочного обмена и создает предпосылки для необратимых расстройств гомеостаза [33–39]. К основным проявлениям СКН в клинической практике относят парез кишечника и увеличение внутрикишечного давления. При дальнейшем прогрессировании патологического состояния развиваются проксимальная микробная колонизация кишечника, циркуляторная гипоксия энтероцитов и повышение проницаемости кишечной стенки. В конечном итоге происходит транслокация агрессивной

микробной флоры и их токсинов в системный кровоток, нарастает эндогенная интоксикация, формируются синдром системного воспалительного ответа и полиорганные нарушения [40–47].

### Заключение

Полученные данные о резорбтивном действии иприта позволяют по-новому взглянуть на патогенез ипритной интоксикации. Результаты изучения морфофункциональных нарушений ЖКТ свидетельствуют о возможности развития при ипритной интоксикации СКН — сочетанного нарушения моторно-эвакуаторной, барьерной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника. По нашему мнению, данный синдром является важным самостоятельным звеном патогенеза при поражении ипритом. Кроме того, осложняющими течение СКН при ипритной интоксикации следует рассматривать секвестрацию жидкости и повышение внутриполостного давления в ЖКТ, которые развиваются вследствие его функциональной несостоятельности.

Выраженность выявленных морфофункциональных нарушений ЖКТ при ипритной интоксикации позволяет предположить, что медикаментозные и немедикаментозные тактики, направленные на восстановление функций центрального гомеостазирующего органа — тонкой кишки, могут рассматриваться как перспективные направления патогенетической терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чепур, С. В. Перспективы развития военной токсикологии: химическая безопасность и противодействие ее угрозам / С. В. Чепур, О. В. Чубарь, Т. В. Шефер [и др.] // *Воен.-мед. журн.* — 2020. — Т. 341, № 1. — С. 57–63.
2. Корнякова, В. В. К вопросу о механизме действия иприта. / В. В. Корнякова, И. В. Ашвиц, В. А. Муратов // *Здоровье и образование в XXI веке.* — 2017. — Т. 19, № 8. — С. 26–33.
3. DeLuca, M. A. Five Decades of Global Chemical Terror Attacks: Data Analysis to Inform Training and Preparedness / M. A. DeLuca, P. R. Chai, E. Goralnick, T. Erickson // *Disaster Med. Public Health Prep.* — 2020. — P. 1–12. doi: 10.1017/dmp.2020.176.
4. Kilic, E. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. / E. Kilic, M. Ortatagli, S. Sezigen [et al.] // *Cutan. Ocul. Toxicol.* — 2018. — Vol. 37, № 4. — P. 332–337. doi: 10.1080/15569527.2018.1464018.
5. Pita, R. Chemical Weapons of Mass Destruction and Terrorism: A Threat Analysis / R. Pita, A. Anadón, A. Romero, K. Kuca // *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 3rd ed.; Gupta, R.C., Ed. — Academic Press: Boston, MA, USA, 2020. — P. 79–94. doi:10.1016/B978-0-12-800159-2.00007-5.
6. Sermet, S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. / S. Sermet // *Toxicol. Lett.* — 2018. — Vol. 294. — P. 1–22. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.12.006.
7. McKinley M. D., McKinley F. R., McGown E. I. Thiosulfate as an Antidote to Mustard Poisoning: A Review of the Literature. Washington, DC: US Army Medical Research Institute; 1982: 73–94. Report AD-A121-877.
8. Papirmeister, B. Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications / B. Papirmeister, A. J. Feister, S. I. Robinson, R. D. Ford. — Boston : CRC Press, 1991. — 359 p.
9. Orrenius, S. On the role of calcium in chemical toxicity / S. Orrenius, P. Nicotera // *Arch. Toxicol.* — 1987. — Vol. 11. — P. 11–19. doi: 10.1007/978-3-642-72558-6\_2.
10. Brimfield, A. A. Metabolic activation of sulfur mustard leads to oxygen free radical formation / A. A. Brimfield, S. D. Soni, K. A. Trimmer [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52, № 4. — P. 811–817. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.031.
11. Куценко, С. А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / С. А. Куценко, Н. В. Бутомо, А. Н. Гребенюк [и др.]. — СПб : ООО «Издательство Фолиант». — 2004. — 528 с.
12. Maisonneare, A. Distribution of [<sup>14</sup>C]sulphur mustard in rats after intravenous exposure / A. Maisonneare, I. Callebat, I. Debordes, L. Coppet // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 125, № 2. — P. 281–287. doi: 10.1006/taap.1994.1074.
13. Noorbakhsh, K. Evaluation of gastrointestinal complications of sulfur mustard poisoning in Iranian combatants / K. Noorbakhsh, M. Balali-Mood // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* — 1994. — Vol. 7, № 4. — P. 217–219.

14. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — 51 p.
15. Федотова, М. И. Оценка поражаемости отделов желудочно-кишечного тракта крыс при воздействии радиации / М. И. Федотова, Л. М. Рождественский // Радиобиология. — 1970. — Т. 10, вып. 6. — С. 882–886.
16. Унгурияну, Т. Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т. Н. Унгурияну, А. М. Гржибовский // Экология человека. — 2011, № 5. — С. 55–60.
17. Сидоров, С. П. Морфофункциональные изменения кишечника при резорбтивном действии сернистого иприта / С. П. Сидоров, А. А. Сергеев, С. В. Чепур [и др.] // Сборник трудов юбилейной научной конференции «Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы», посвященной 50-й годовщине со дня образования «НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ». — СПб, 19 сентября 2019 года. — С. 211–213.
18. Токин, И. Б. Кинетика клеточной популяции кишечного эпителия / И. Б. Токин, М. В. Толстая, Г. Ф. Филимонова // Вестник СПбГУ. — Сер. 10, 2006, вып. 1. — С. 84–93.
19. Токин, И. Б. Проблемы радиационной цитологии / И. Б. Токин // Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1974. — 319 с.
20. Бонд, В. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций / В. Бонд, Т. Флиднер, Д. Аршамбо; Пер. с англ.: А. Г. Свердлов [и др.]. — М.: Атомиздат, 1971. — 320 с.
21. Darwich, A. S. Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans / A. S. Darwich, U. Aslam, D. M. Ashcroft, A. Rostami-Hodjegan // Drug Metab. Dispos. — 2014. — Vol. 42, № 12. — P. 2016–2022. doi: 10.1124/dmd.114.058404.
22. Власов, А. П. Диагностика острых заболеваний живота: руководство / А. П. Власов, М. В. Кукош, В. В. Сараев. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. — 448 с.
23. Пиксин, И. Н. Эндоскопические и ультразвуковые малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии / И. Н. Пиксин, А. Г. Голубев, В. И. Кувакин, И. В. Федосейкин. — М.: Наука, 2011. — 147 с.
24. Шанин, В. Ю. Клиническая патофизиология функциональных систем / В. Ю. Шанин, С. П. Кропотов // Санкт-Петербург: «Специальная литература». — 1997. — 332 с.
25. Li, Z. Metabolomics analysis of gut barrier dysfunction in a trauma-hemorrhagic shock rat model / Z. Li, J. Li, S. Zhang [et al.] // Biosci. Rep. — 2019. — Vol. 39, № 1. — BSR20181215. doi: 10.1042/BSR20181215.
26. Zhu, R. Role of metabolic changes of mucosal layer in the intestinal barrier dysfunction following trauma/hemorrhagic shock / R. Zhu, X. C. Ma // Pathol. Res. Pract. — 2018. — Vol. 214, № 11. — P. 1879–1884. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.023.
27. Шестопалов, А. Е. Патофизиология синдрома кишечной недостаточности / А. Е. Шестопалов, Т. С. Попова // Интенсивная терапия: национальное руководство Т. 1. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 735–743.
28. Юдин, А. Б. Ранняя энтеральная терапия у больных оперированных по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости / А. Б. Юдин, А. Е. Демко, В. Г. Чуприс // Воен.-мед. журн. — 2008. — № 6. — С. 60–61.
29. Gurleyik E. Small bowel volvulus: a common cause of mechanical intestinal obstruction in our region / E. Gurleyik // Eur. J. Surg. — 2003. — Vol. 1. — P. 51–55. doi: 10.1080/110241598750004959.
30. Урядов С. Е. Сравнительные патогенетические аспекты развития синдрома кишечной недостаточности при острой кишечной непроходимости и перитоните в эксперименте / С. Е. Урядов, А. Т. Степанян, Н. Ю. Стекольников [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10 (часть 1). — С. 185–188.
31. Дарвин В. В. Острая кишечная непроходимость: оценка патогенетических механизмов развития органных и системных дисфункций / В. В. Дарвин, Е. В. Бубович // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. — 2015. — № 1. — С. 45–46.
32. Заболотских, И. Б. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Т. II. / под ред. И.

- Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 1072 с.
33. Гальперин, Ю. М. Взаимоотношения моторной и эвакуаторной функций кишечника / Ю. М. Гальперин, Г. Г. Рогацкий. — М. : Наука, 1971. — 128 с.
34. Гальперин, Ю. М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника / Ю. М. Гальперин. — М. : Медицина. — 1975. — 218 с.
35. Ермолов, А. С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А. С. Ермолов, Т. С. Попова, Г. В. Пахомова, Н. С. Утешев. — М. : МедЭкспертПресс, 2005. — 460 с.
36. Ерюхин, И. А. Кишечная непроходимость: руководство для врачей / И. А. Ерюхин, В. П. Петров, М. Д. Ханевич — СПб : Издательство «Питер», 1999. — 448 с.
37. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Тамазашвили, А. Е. Шестопалова — М. : Медицина, 1991. — 270 с.
38. Утешев, Н. С. Функциональная непроходимость кишечника / Н. С. Утешев, Ю. М. Гальперин, Т. С. Попова // Труды НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. — М., 1986. — Т. 68. — С. 1–15.
39. Чернов, В. Н. Стадии течения и комплексное лечение больных острой непроходимостью тонкой кишки : (методические рекомендации) / В. Н. Чернов, В. Г. Химичев. — М., Ростов-на-Дону. — 1997. — 30 с.
40. Чепур, С. В. Купирование микробиологического дисбаланса и барьерной дисфункции слизистой оболочки кишечника в терапевтической стратегии при угрожающих жизни состояниях / С. В. Чепур, Н. Н. Плужников, О. В. Чубарь [и др.] // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 197–212.
41. De Naan, J. J. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study / J. J. De Naan, T. Lubbers, J. P. Derikx [et al.] // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13, № 3. — R86. doi: 10.1186/cc7910.
42. Derikx, J. P. New insight in loss of gut barrier during major non-abdominal surgery / J. P. Derikx, D. A. van Waardenburg, G. Thuijls [et al.] // PLoS One. — 2008. — Vol. 3, № 12. — e3954. doi: 10.1371/journal.pone.0003954.
43. Assimakopoulos, S. F. The prognostic value of endotoxemia and intestinal barrier biomarker ZO-1 in bacteremic sepsis / S. F. Assimakopoulos, K. Akinosoglou, A. L. de Lastic [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2020. — Vol. 359, № 2. — P. 100–107. doi: 10.1016/j.amjms.2019.10.006.
44. Patel, J. J. The gut in trauma / J. J. Patel, M. D. Rosenthal, K. R. Miller [et al.] // Curr. Opin. Crit. Care. — 2016. — Vol. 22, № 4. — P. 339–346. doi: 10.1097/MCC.0000000000000331.
45. Zhou, Q. Q. Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? / Q. Q. Zhou, G. N. Verne // J. Clin. Invest. — 2018. — Vol. 128, № 11. — P. 4764–4766. doi: 10.1172/JCI124366.
46. Derikx, J. P. M. Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients / J. P. M. Derikx, N. M. A. Blijlevens, J. P. Donnelly [et al.] // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 337–342. doi: 10.1093/annonc/mdn579.
47. Osuka, A. Acute intestinal damage following severe burn correlates with the development of multiple organ dysfunction syndrome: a prospective cohort study / A. Osuka, H. Kusuki, H. Matsuura [et al.] // Burns. — 2017. — Vol. 43, № 4. — P. 824–829. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.015.

#### Авторы

Сидоров Сергей Павлович

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины

Кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела

Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

sidorovsp@gmail.com

Сергеев Анатолий Андреевич

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела

Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Чепур Сергей Викторович  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Доктор медицинских наук, профессор, начальник Государственного научно-исследовательского  
испытательного института военной медицины  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Алексеева Ирина Ивановна  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Научный сотрудник научно-исследовательского отдела  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Владимирова Ольга Олеговна  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Жаковко Екатерина Борисовна  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Кузьмин Андрей Александрович  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной меди-цины  
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Ширяева Алёна Игоревна  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела  
Российская Федерация, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4  
gniiivm\_2@mil.ru

Булка Кирилл Александрович  
Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова  
Кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии  
Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6  
vmeda-nio@mil.ru



**S.P. Sidorov<sup>1</sup>, A.A. Sergeev<sup>1</sup>, S.V. Chepur<sup>1</sup>, I.I. Alekseeva<sup>1</sup>, O.O. Volodymyrova<sup>1</sup>,  
E.B. Zhakovko<sup>1</sup>, A.A. Kuz`min<sup>1</sup>, A.I. Shiryayeva<sup>1</sup>, K.A. Bulka<sup>2</sup>**

## MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN GASTROINTESTINAL TRACT OF RATS DURING SULFUR MUSTARD INTOXICATION

<sup>1</sup> State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Military Medical Academy of S. M. Kirova, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Sulfur mustard (SM) is a highly toxic blistering agent (vesicant) that has been widely used as a chemical weapon in wars and armed conflicts. Not only highly effective antidotes, but also tools for pathogenetic therapy of SM-induced lesions currently are not available, which necessitates further research in this field. **Aim of the study:** to examine the morphofunctional changes in gastrointestinal tract of rats during SM intoxication. **Materials and methods.** In experiments on rats during SM intoxication the severity of diarrhoea, propulsive activity and the specific mass of gastrointestinal tract were assessed, as well as performed a pathomorphological study of the small intestine. **Results of the study.** The obtained data indicate the development of the combined motor-evacuation, barrier, secretory-absorption and digestive intestinal dysfunction during SM intoxication. **Conclusions.** According to the authors, syndrome of intestinal insufficient is an important component of patho- and thanatogenesis of SM intoxication. Moreover, fluid sequestration and endocavitary pressure increase in gastrointestinal tract, which develop in consequence of its functional inability, should be considered as additional pathogenetic components of intoxication.

**Keywords:** gastrointestinal tract, paralytic ileus, acute resorptive effect, pathogenesis, fluid sequestration, sulfur mustard, intestinal failure

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey P. Sidorov

sidorovsp@gmail.com

Received 28.04.2022

For citation:

Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Volodymyrova O.O., Zhakovko E.B., Kuz`min A.A., Shiryayeva A.I., Bulka K.A. Morphofunctional changes in gastrointestinal tract of rats during sulfur mustard intoxication. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 142–162. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162 (In Russ)

### REFERENCES

1. Chepur, S.V., 2020. Prospects for the development of military toxicology: chemical safety and associated threat countering. Military Medical Journal. 1(341), 57-63.(in Russ)
2. Korniyakova, V.V., 2017. More on sulphur mustard's mechanism of action. The Journal of Scientific Articles Health and Education Millenium. 19, 26-33. (in Russ)
3. DeLuca, M. A. Five Decades of Global Chemical Terror Attacks: Data Analysis to In-form Training and Preparedness / M. A. DeLuca, P. R. Chai, E. Goralnick, T. Erickson. Disaster Med. Public Health Prep. — 2020. — P. 1–12. doi: 10.1017/dmp.2020.176.
4. Kilic, E., Ortatagli, M., Sezigen, S., 2018. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. Cutaneous and ocular toxicology. 37(4), 332-337. doi: 10.1080/15569527.2018.1464018.
5. Pita, R., Anadón, A., Romero, A., Kuca, K., 2020. Chemical Weapons of Mass Destruction and Terrorism: A Threat Analysis. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, third ed. by Gupta,

- R.C. Academic Press Pub. Co., Boston, MA, USA, pp. 79-94. doi:10.1016/B978-0-12-800159-2.00007-5.
6. Sermet, S., 2018. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicol. Lett.* 294, 1-22. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.12.006.
  7. McKinley, M.D., McKinley, F.R., McGown, E.I., 1982. Thiosulfate as an Antidote to Mustard Poisoning: A Review of the Literature. US Army Medical Research Institute, Washington, DC, pp. 73-94. Report AD-A121-877.
  8. Papirmeister, B., Feister, A.J., Robinson, S.I., Ford, R.D., 1991. Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications. CRC Press, Boston.
  9. Orrenius, S., Nicotera, P., 1987. On the role of calcium in chemical toxicity. *Arch. Toxicol.* 11, 11-19. doi: 10.1007/978-3-642-72558-6\_2.
  10. Brimfield, A.A., Soni, S.D., Trimmer, K.A., 2012. Metabolic activation of sulfur mustard leads to oxygen free radical formation. *Free Radic. Biol. Med.* 52(4), 811-817. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.031.
  11. Kucenko, S.A., 2004. Military toxicology, radiobiology and medical countermeasures. LLC "Foliant Pub. Co.", Saint Petersburg. (in Russ)
  12. Maisonneare, A., Callebat, I., Debordes, I., Coppet, L., 1994. Distribution of [<sup>14</sup>C] sulfur mustard in rats after intravenous exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125(2), 281-287. doi: 10.1006/taap.1994.1074.
  13. Noorbakhsh, K., Balali-Mood, M., 1994. Evaluation of gastrointestinal complications of sulfur mustard poisoning in Iranian combatants. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran.* 7(4), 217-219.
  14. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. 1986. Council of Europe, Strasbourg.
  15. Fedotova, M.I., 1970. Degree of vulnerability evaluation of gastrointestinal segments from radiation exposure in rats. *Radiation Biology.* 10(6), 882-886. (in Russ)
  16. Unguryanu, T.N., 2011. Brief recommendations on description, statistic analysis and data representation in research articles. *Human Ecology.* 5, 55-60. (in Russ)
  17. Sidorov, S.P., 2019. Morphofunctional intestinal changes caused by SM's resorptive effect. Anniversary scientific conference research papers collection "Current state and trends in development of medical countermeasures against radiological, chemical and biological agents" marking the 50th anniversary of State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, pp. 211-213. (in Russ)
  18. Tokin, I.B., 2001. Cell population kinetics of the intestinal epithelium. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 10 (1), 84-93. (in Russ)
  19. Tokin, I.B., 1974. Radiation cytology issues. *Medicina Pub. Co., Leningrad.* (in Russ)
  20. Bond, V., 1971. Radiation-induced mammal death. Cell population kinetics discontinuity. Translated from English by A.G. Sverdlov et al., Atomizdat Pub. Co., Moscow. (in Russ)
  21. Darwich, A.S., Aslam, U., Ashcroft, D.M., Rostami-Hodjegan, A., 2014. Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans. *Drug Metab. Dispos.* 42(12), 2016-2022. doi: 10.1124/dmd.114.058404.
  22. Vlasov, A.P., 2012. Diagnostic manual of acute abdominal diseases. Geotar-Media Pub. Co., Moscow. (in Russ)
  23. Piksin, I.N., 2011. Endoscopic and ultrasound minimally invasive interventions in abdominal surgery. *Nauka Pub. Co., Moscow.* (in Russ)
  24. Shanin, V.Y., 1997. Clinical pathophysiology of functional systems. "Speclit" Pub. Co., Saint Petersburg. (in Russ)
  25. Li, Z., Li, J., Zhang, S., 2019. Metabolomics analysis of gut barrier dysfunction in a trauma-hemorrhagic shock rat model. *Biosci. Rep.* 39(1), BSR20181215. doi: 10.1042/BSR20181215.
  26. Zhu, R., Ma, X.C., 2018. Role of metabolic changes of mucosal layer in the intestinal barrier dysfunction following trauma/hemorrhagic shock. *Pathol. Res. Pract.* 214(11), 1879-1884. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.023.
  27. Shestopalov, A.E., 2009. Intestinal failure pathophysiology. Intensive care: national guidance in two volumes, edited by B.R. Gel'fand. Geotar-Media Pub. Co., Moscow, Vol. I, pp. 735-743. (in Russ)
  28. Yudin, A.B., 2008. Early enteral therapy for patients which underwent surgery on acute adhesive

small bowel obstruction. *Military Medical Journal*. 6, 60-61. (in Russ)

29. Gurleyik, E., 2003. Small bowel volvulus: a common cause of mechanical intestinal obstruction in our region. *Eur. J. Surg.* 1, 51-55. doi: 10.1080/110241598750004959.

30. Uryadov, S.E., 2014. Comparative pathogenetic aspects of the intestinal failure development in acute intestinal obstruction and peritonitis experimentally. *Fundamental Research*. 10(1), 185-188. (in Russ)

31. Darvin, V.V., 2015. Acute intestinal obstruction: the evaluation of organs and systems dysfunction pathogenesis. *Yugra Public Health: Experience and Innovations*. 1, 45-46. (in Russ)

32. Zabolotskix, I.B., 2020. Intensive care: national guidance in two volumes. Vol. II. Ge-otar-Media Pub. Co., Moscow. (in Russ)

33. Gal`perin, Y.M., 1971. The motor and evacuation intestinal functions interactions. Nau-ka Pub. Co., Moscow. (in Russ)

34. Gal`perin, Y.M., 1975. Palsies, paralyses and dynamic ileus. *Medicina Pub. Co., Moscow*. (in Russ)

35. Ermolov, A.S., 2005. Intestinal failure in urgent abdominal surgery (bedside approach). *MedExpertPress Pub. Co., Moscow*. (in Russ)

36. Eryuxin, I.A., 1999. Intestinal obstruction: guidelines for physicians. "Piter" Pub. Co., Saint Petersburg. (in Russ)

37. Popova, T.S., 1991. Intestinal failure in surgery. *Medicina Pub. Co., Moscow*. (in Russ)

38. Uteshev, N.S., 1986. Dynamic ileus. *Proceedings of N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid*. Vol. 68, pp. 1-15. (in Russ)

39. Chernov, V.N., 1997. Stages and combined therapy for patients with acute jejunal obstruction: (guidelines). *M. Pub. Co., Rostov-on-Don*. (in Russ)

40. Chepur, S.V., 2020. Relief of microecological disorder and intestinal mucosa barrier dysfunction in treatment strategy of life-threatening conditions. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 18(3), 197-212. (in Russ)

41. De Haan, J.J., Lubbers, T., Derikx, J.P., 2009. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit. Care*. 13(3), R86. doi: 10.1186/cc7910.

42. Derikx, J.P., van Waardenburg, D.A., Thuijls, G., 2008. New insight in loss of gut barrier during major non-abdominal surgery. *PLoS One*. 3(12), e3954. doi: 10.1371/journal.pone.0003954.

43. Assimakopoulos, S.F., Akinosoglou, K., de Lastic, A.L., 2020. The prognostic value of endotoxemia and intestinal barrier biomarker ZO-1 in bacteremic sepsis. *Am. J. Med. Sci.* 359(2), 100-107. doi: 10.1016/j.amjms.2019.10.006.

44. Patel, J.J., Rosenthal, M.D., Miller, K.R., 2016. The gut in trauma. *Curr. Opin. Crit. Care*. 22(4), 339-346. doi: 10.1097/MCC.0000000000000331.

45. Zhou, Q.Q., Verne, G.N., 2018. Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? *J. Clin. Invest.* 128(11), 4764-4766. doi: 10.1172/JCI124366.

46. Derikx, J. P. M. Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients / J. P. M. Derikx, N. M. A. Blijlevens, J. P. Donnelly [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 337–342. doi: 10.1093/annonc/mdn579.

47. Osuka, A. Acute intestinal damage following severe burn correlates with the development of multiple organ dysfunction syndrome: a prospective cohort study / A. Osuka, H. Kusuki, H. Matsuura [et al.] // *Burns*. — 2017. — Vol. 43, № 4. — P. 824–829. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.015.

## Authors

Sergey P. Sidorov

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Candidate of Medical Science, Head of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

sidorovsp@gmail.com

Anatoly A. Sergeev

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Candidate of Biological Science, Senior research scientist of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Sergey V. Chepur

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Professor, Director

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Irina I. Alekseeva

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Research scientist of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Olga O. Volodymyrova

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Candidate of Biological Science, Research scientist of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Ekaterina B. Zhakovko

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Candidate of Biological Science, Senior research Scientist of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Andrey A. Kuzmin

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Senior research officer of Research Department

4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043

gniiivm\_2@mil.ru

Alyona I. Shiryaeva  
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Research assistant of Research Department  
4, Lesoparkovaja street, Saint Petersburg, Russian Federation 195043  
gniiivm\_2@mil.ru

Kirill A. Bulka  
Military Medical Academy of S. M. Kirova, Ministry of Defense of the Russian Federation  
Candidate of Medical Science, Department of Hospital therapy  
6, Akademica Lebedeva street, Saint Petersburg, Russian Federation 194044  
vmeda-nio@mil.ru