

УДК 623.459.452 : 615.099.092 (045)

*С.П. Сидоров¹, А.А. Сергеев¹, К.А. Булка²,
С.В. Чепур¹, А.А. Кузьмин¹, А.И. Ширяева¹*

ДИНАМИКА, ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ИПРИТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

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

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

Резюме. Введение. В экспериментальной токсикологии важное место занимает выбор биологических критериев для оценки эффективности средств профилактики и терапии отравлений у лабораторных животных. **Цель работы** — изучить динамику, оценить информативность и прогностическую значимость показателей ректальной температуры у крыс при ипритной интоксикации. **Результаты исследований** показали, что внутримышечное введение крысам сернистого иприта в диапазоне доз от минимально летальной до абсолютно летальной сопровождается дозозависимым снижением ректальной температуры на 3-и сут интоксикации. На основании результатов ROC-анализа установлено, что в указанный срок разграничительная способность (AUC) показателей ректальной температуры в отношении летального исхода лабораторных животных составила 0,94 (95 % ДИ 0,91–0,96) и соответствует отличной прогностической способности. При этом параметры чувствительности и специфичности критерия составили 0,86 (95 % ДИ 0,8–0,91) и 0,90 (95 % ДИ 0,83–0,95), соответственно. **Заключение.** Показатели ректальной температуры отражают динамику и тяжесть ипритной интоксикации, обладают высокой информативностью и прогностической значимостью в отношении летального исхода у крыс. Полученные результаты позволяют обоснованно включить критерий ректальной температуры в программу оценки эффективности разрабатываемых средств профилактики и терапии поражений ипритом.

Ключевые слова: острая токсичность, сернистый иприт, ректальная температура, ROC-анализ

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., Булка К.А., Чепур С.В., Кузьмин А.А., Ширяева А.И. Динамика, информативность и прогностическая значимость показателей температуры тела при ипритной интоксикации у крыс. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №5, с. 492–501, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-5-492-501

Введение

Сернистый иприт (далее — иприт) — высокотоксичное отравляющее вещество кожно-нарывного действия (везикант), которое широко использовали в качестве химического оружия в различных войнах и вооруженных конфликтах XX и XXI веков. За последние годы на Ближнем Востоке зарегистрированы многократные случаи применения иприта террористическими организациями [1–5].

Актуальность исследований патогенеза поражений ипритом во многом предопределена тем, что до сих пор отсутствуют не только обладающие высокой эффективностью антидоты, но и средства па-

тогенетической терапии [6]. Данное обстоятельство диктует необходимость продолжения исследований с целью установления патогенетически значимых механизмов и перспективных мишеней для фармакологической коррекции поражений ипритом. В связи с этим сохраняет актуальность проблема оценки эффективности средств медицинской защиты при ипритной интоксикации в эксперименте, которая может быть проведена с использованием различных критериев (клинических, биохимических, иммунологических и пр.), характеризующих токсический процесс. Несомненно, что выбор критериев должен соответствовать задачам конкретного планируемого исследования, а их информативность должна быть обеспечена определенной доказательной базой. При этом предпочтение, на наш взгляд, необходимо отдавать неинвазивным и атравматичным методам, которые не влияют (или влияют незначительно) на токсический процесс у лабораторных животных, что особенно важно при многократном тестировании. В связи с особенностями токсического действия иприта, а именно — высокой алкилирующей способности в отношении широкого спектра биомолекулярных мишеней и обусловленной этим полисиндромной клинической картиной интоксикации, выделить какие-либо патогномоничные симптомы достаточно затруднительно. Исходя из этого, целесообразно изучение информативности и прогностической значимости неспецифических (интегральных) показателей состояния организма биообъектов при ипритной интоксикации.

Одним из интегральных показателей биологического ответа рассматривают температуру тела, отражающую тепловой баланс (соотношение теплопродукции и теплообмена с окружающей средой). Температура тела гомойотермных организмов, к которым относят млекопитающих, остается относительно постоянной даже при существенных изменениях температуры внешней среды и в физиологических пределах обеспечивается сложными процессами терморегуляции — функциональной системой, включающей в себя периферические (кожа, скелетные мышцы, кровеносные сосуды и др.) и центральные (спинной и средний мозг, гипоталамус) звенья, а также эфферентные пути, регулирующие уровень теплопродукции и теплоотдачи [7]. Поскольку температура тела мелких лабораторных животных в значительной степени коррелируется с интенсивностью метаболизма, данный критерий, например, используют в целях метаболического фенотипирования [8].

Рассматривая температуру тела в качестве критерия для оценки эффективности средств профилактики и терапии везикулом отметим, что классическое описание клинической картины ипритного поражения у человека, как правило, включает в себя повышение температуры тела (до 38°C) уже в ранний период интоксикации [9]. Вместе с тем существуют работы, описывающие развитие гипотермии у лабораторных животных при парентеральных путях введения токсиканта [10, 11]. Отсутствие единства мнений в отношении клинического и экспериментального материала, очевидно, отражает недостаточность представлений по рассматриваемому вопросу, требует уточнения и проведения дополнительных исследований.

Цель работы — изучить динамику, оценить информативность и прогностическую значимость ректальной температуры у крыс при ипритной интоксикации.

Материалы и методы

Опыты 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 «Правил лабораторной практики в РФ» [9] и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС [13].

Исследование динамики ректальной температуры проводили при внутримышечном введении иприта в диапазоне доз от минимально летальной до абсолютно летальной (3,16; 3,98; 5,01 и 6,31 мг/кг). При выборе доз токсиканта был использован методический приём, предложенный В. Б. Прозоровским, суть которого заключается в использовании доз, расположенных по логарифмической шкале с интервалом 0,1 [14]. Растворы иприта готовили на диметилсульфоксиде, содержание которого в рабочих растворах составляло 4 %.

В связи с особенностями клинической картины ипритной интоксикации у крыс динамику ректальной температуры оценивали с 1-х по 4-е сут — временной интервал, охватывающий скрытый период (1–2 сут) и период манифестации (3–4 сут). В дальнейшем за животными наблюдали до 14-х сут вклю-

чительно, в течение всего периода наблюдения регистрировали гибель.

Для измерения ректальной температуры использовали термометр контактный Fluke 52 II (производитель «Fluke Corporation», США) и температурный датчик RET-2 (производитель «Physitemp Instruments LLC», США) с диапазоном измеряемых значений от 0 до +80°C.

Показатели летальности представлены в виде доли погибших животных и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), рассчитанного по методу Уилсона-Брауна [15, 16]. Среднюю летальную дозу (ЛД50) рассчитывали методом бинарной логистической регрессии.

При статистическом анализе вычисляли основные дескриптивные характеристики ректальной температуры: среднее значение, стандартное отклонение, медиану и интерквартильный размах [17]. Гипотезу о нормальности распределений проверяли с использованием обобщенного критерия Д'Агостино-Пирсона [18].

Динамику ректальной температуры оценивали в сравнении с показателями группы контроля (интактные животные) с помощью критерия Краскела-Уоллиса и последующим апостериорным анализом по критерию Данна. Показатели ректальной температуры приведены в формате Me [Q1; Q3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент Спирмена (r_s), при значениях которого менее 0,19 связь считали очень слабой, от 0,2 до 0,29 — слабой, от 0,3 до 0,49 — умеренной, от 0,5 до 0,69 — средней, более 0,7 — сильной [21].

При проведении ROC-анализа (англ. Receiver Operating Characteristic — рабочая характеристика приёмника) рассчитывали параметры чувствительности и специфичности, площади под ROC-кривыми — AUC (англ. Area Under Curve — площадь под кривой). Значения AUC до 0,6 считали соответствующими неудовлетворительному качеству модели, от 0,6 до 0,7 — среднему, от 0,7 до 0,8 — хорошему, от 0,8 до 0,9 — очень хорошему, от 0,9 до 1,0 — отличному [22]. Сравнение AUC ROC-кривых проводили методом, предложенным E. R. DeLong и соавт. [23] и реализованным в пакете «pRoc» программной среды R.

Статистический анализ массива данных проводили с помощью GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, США) и в программной среде R.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки острой токсичности иприта, представленные в таблице 1, демонстрируют дозозависимое увеличение гибели животных при введении токсиканта в диапазоне доз от 3,16 до 6,31 мг/кг. Значение ЛД50 составило 3,99 мг/кг (95 % ДИ 3,85–4,14 мг/кг) и удовлетворительно согласуется с данными литературы. Медианное время гибели крыс при этом варьировало от 4,1 сут в дозе 3,16 мг/кг до 3,3 сут в дозе 6,31 мг/кг.

Таблица 1
Результаты оценки летальности крыс при исследовании острой токсичности иприта
Table 1

Results of rat lethality assessment during the acute sulfur mustard toxicity study

Доза иприта, мг/кг/ Dose of sulfur mustard, mg kg ⁻¹	Количество животных			Доля погибших животных	
	Пало/ Deaths	Выжило/ Survivals	Всего/ Total	%	95 % ДИ/ confidence interval
3,16	6	71	77	7,8	3,6–16,0
3,98	44	33	77	57,1	46,0–67,6
5,01	65	9	74	87,8	78,5–93,5
6,31	72	0	72	100,0	94,9–100,0

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о характерных изменениях ректальной температуры у крыс при ипритной интоксикации: отсутствие различий с показателями группы контроля на 1-е сут, развитие максимально выраженной гипотермии на 3-и сут и восстановление (тенденция к восстановлению) показателей на 4-е сут. При этом увеличение дозы токсиканта приводило к

дозозависимому снижению ректальной температуры на 3-и сут наблюдения: в дозе 3,16 мг/кг снижение составило 0,5°C; в дозе 3,98 мг/кг — 1,8°C; в дозе 5,01 мг/кг — 2,5°C; в дозе 6,31 мг/кг — 3,3°C.

Таблица 2
Динамика показателей ректальной температуры крыс при ипритной интоксикации
Table 2
Dynamics of rat's rectal temperature during sulfur mustard intoxication

Доза иприта, мг/кг/ Dose of sulfur mustard, mg kg ⁻¹	Срок наблюдения (количество животных)/ Observation period (number of animals)	Ректальная температура °C, Me [Q1; Q3]/ Rectal temperature °C, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости, p/ Significance level, p
Контроль	(n = 75)	37,1 [36,8; 37,3]	—
3,16	1 сут/ Day 1 (n = 77)	37,2 [36,8; 37,6]	> 0,99
	2 сут/ Day 2 (n = 77)	37,0 [36,6; 37,3]	> 0,99
	3 сут/ Day 3 (n = 77)	36,6 [36,2; 37,2]	0,04
	4 сут/ Day 4 (n = 76)	37,1 [36,7; 37,6]	> 0,99
3,98	1 сут/ Day 1 (n = 77)	37,4 [36,8; 37,8]	> 0,99
	2 сут/ Day 2 (n = 77)	36,8 [36,4; 37,2]	0,03
	3 сут/ Day 3 (n = 76)	35,3 [34,2; 36,2]	< 0,0001
	4 сут/ Day 4 (n = 45)	36,6 [35,9; 37,5]	0,12
5,01	1 сут/ Day 1 (n = 74)	37,2 [37,0; 37,6]	> 0,99
	2 сут/ Day 2 (n = 74)	36,4 [36,2; 37,0]	0,0008
	3 сут/ Day 3 (n = 71)	34,6 [33,2; 35,4]	< 0,0001
	4 сут/ Day 4 (n = 14)	36,4 [33,9; 37,0]	0,02
6,31	1 сут/ Day 1 (n = 72)	37,4 [36,9; 37,8]	> 0,99
	2 сут/ Day 2 (n = 72)	36,4 [36,0; 37,0]	0,0003
	3 сут/ Day 3 (n = 65)	33,8 [32,0; 34,8]	< 0,0001

Примечание — p — уровень значимости при сравнении с показателями группы контроля критерием Краскела-Уоллиса и последующим апостериорным анализом по методу Данна

Note — p — significance level when compared with values of control group according to Kruskal–Wallis and followed by Dunn's multiple comparisons tests

Оценка корреляции (меры степени и направления связи) между значениями доз токсиканта и ректальной температуры продемонстрировала значимость коэффициентов корреляции со 2-х по 4-е сут наблюдения (табл. 3). При этом наибольшую корреляцию регистрировали на 3-и сут ($r_s = -0,68$), что формально позволяет говорить об отрицательной связи средней силы в указанный срок наблюдения. Однако полученное значение коэффициента корреляции можно трактовать и в пользу сильной отрицательной связи, поскольку в используемой классификации [21] занимает граничащее положение между значениями для данных категорий корреляционной связи.

В последние десятилетия в биомедицинских исследованиях одним из самых востребованных методов решения задач диагностической и прогностической классификации рассматривают ROC-анализ. Для графического представления результатов ROC-анализа используют ROC-кривую (кривая ошибок) — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, который отображает зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при варьировании порога решающего правила.

При построении ROC-кривых оптимальной точкой отсечения является точка, ближе всего расположенная к верхнему левому углу графика или максимально удаленная от диагональной прямой линии. Для идеального бинарного классификатора характерен график ROC-кривой, проходящий через верхний левый угол. Доля истинно положительных и отрицательных исходов, в данной ситуации, составляет 100%, а доля ложноположительных и ложноотрицательных исходов равна нулю. Приближение ROC-кривой к диагональной линии свидетельствует о бесполезности изучаемого метода (модели, теста, классификатора). Оценку площади под ROC-кривой (AUC) используют для сравнительного ана-

лиза нескольких методов (моделей, тестов, классификаторов): чем больше площадь под ROC-кривой, тем выше их диагностическая (прогностическая) способность.

Таблица 3
 Параметры корреляционной связи вводимой дозы токсиканта с показателями
 ректальной температуры крыс при ипритной интоксикации

Table 3
 Correlation parameters of dosage of sulfur mustard with rectal temperature of rats

Срок наблюдения (количество животных)/ Observation period (number of animals)	Коэффициент корреляции Спирмена/ Spearman's correlation coefficient		Уровень значимости, p/ Significance level, p
	r_s	95 % ДИ/ confidence interval	
1 сут/ Day 1 (n = 300)	0,10	0,1; 0,21	0,09
2 сут/ Day 2 (n = 300)	-0,23	-0,23; -0,11	< 0,0001
3 сут/ Day 3 (n = 289)	-0,68	-0,68; -0,61	< 0,0001
4 сут/ Day 4 (n = 135)	-0,31	-0,31; -0,15	0,0002

В исследованной выборке разграничительная способность (AUC) показателя ректальной температуры на 3-и сутки (срок с наибольшим значением коэффициента корреляции показателей ректальной температуры с вводимой дозой токсиканта) ипритной интоксикации в отношении летального исхода составила 0,94 (95% ДИ 0,91–0,96), что соответствует отличному качеству модели и, следовательно, её отличной прогностической способности (рис. 1). При этом параметры чувствительности и специфичности составили 0,86 (95% ДИ 0,8–0,91) и 0,90 (95% ДИ 0,83–0,95), соответственно.

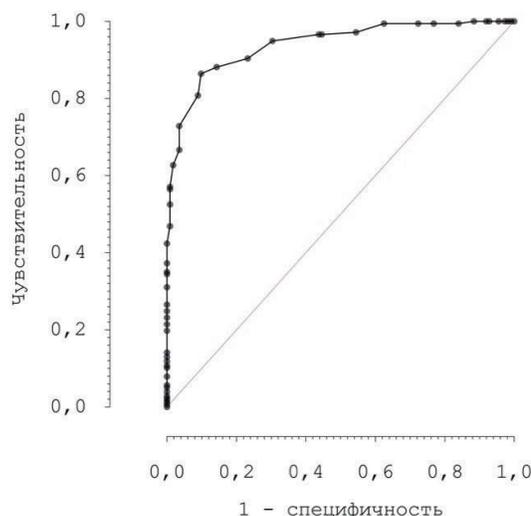


Рисунок 1. ROC-кривая показателей ректальной температуры крыс на 3-и сут ипритной интоксикации
 Figure 1. ROC curve rectal temperature of rats on 3-days of sulfur mustard intoxication

Для сравнения приведем полученные на этом же массиве данных результаты ROC-анализа показателей массы тела — интегрального биологического критерия, который широко используется при проведении токсикологических исследований. Выбор данного критерия для оценки эффективности разрабатываемых средств профилактики и терапии поражений ипритом также обусловлен хорошо известными данными, свидетельствующими о снижении массы тела у пораженных вплоть до истощения («ипритная кахексия»), что связывают с явлениями общей интоксикации, нарушениями энергетического и пластического обмена [6, 15]. Установлено, что AUC показателя массы тела на 3-и сут ипритной интоксикации в отношении летального исхода составила 0,75 (95% ДИ 0,69–0,81) и соответствует хорошему качеству модели. Сравнение AUC ректальной температуры и массы тела методом, предложенным E. R. DeLong и соавт. [23], показало их значимое различие ($p < 0,0001$) и свиде-

тельствует о большей прогностической ценности критерия ректальной температуры. Проведенные расчеты также продемонстрировали, что параметры чувствительности — 0,79 (95% ДИ 0,72–0,84) и специфичности — 0,62 (95% ДИ 0,52–0,71) для критерия массы тела уступают соответствующим показателям критерия ректальной температуры.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что внутримышечное введение крысам сернистого иприта в диапазоне доз от минимально летальной до абсолютно летальной сопровождается дозозависимым снижением ректальной температуры на 3-и сутки интоксикации. Критерий ректальной температуры обладает высокой информативностью и прогностической значимостью в отношении летального исхода и может быть обоснованно включен в программу оценки эффективности разрабатываемых средств профилактики и терапии поражений ипритом. Использование предлагаемого критерия не связано с большой трудоемкостью и высокими требованиями к техническому оснащению лаборатории, но при этом позволяет повысить информативность токсикологического эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнякова В.В., Ашвиц И.В., Муратов В.А. К вопросу о механизме действия иприта. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (8): 26–33.
2. DeLuca M.A., Chai P.R., Goralnick E., Erickson T. Five Decades of Global Chemical Terror Attacks: Data Analysis to Inform Training and Preparedness. *Disaster Med. Public Health Prep.* 2020; pp. 1–12.
3. Kilic E., Ortatatlı M., Sezigen S. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2018; 37(4): pp. 332–337.
4. Pita R., Anadón A., Romero A., Kuca K. Chemical Weapons of Mass Destruction and Terrorism: A Threat Analysis. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 3rd ed.; Gupta, R.C., Ed. Academic Press: Boston, MA, USA, 2020; pp. 79–94.
5. Sermet S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicology letters*. 2018; 294: pp. 1–22.
6. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита*. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004; 528 с.
7. Иванов К. П. Физиология терморегуляции (руководство по физиологии) / К. П. Иванов, О. П. Минут-Сорохтина, Е. В. Майстрах и др. // Ленинград: Наука, 1984. — 470 с.
8. Meyer C.W., Ootsuka Y., Romanovsky A.A. Body Temperature Measurements for Metabolic Phenotyping in Mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: Article 520.
9. *Руководство по токсикологии отравляющих веществ* / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1972. — 472 с.
10. Ireland, M. W. The medical department of the United States Army in the world war. Volume XIV: Medical aspects of gas warfare / M. W. Ireland / Washington, DC: Government Printing Office. — 1926. — 876 p.
11. Beske P.H., Wilhelm C.M., Harvilchuck J.A. A Rodent Model of Sulfur Mustard Hematologic Toxicity for the Efficacy Evaluation of Candidate Medical Countermeasures. *Mil. Med.* 2020; usaa510.
12. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*: [одобр. Фарм. гос. комитетом Минздрава России 25.12.1997 г.]: [утв. Упр. гос. контроля лек. средств. мед. тех. Минздрава России 29.12.1997 г.]: изд. 2-е, перераб. и доп. / под ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
13. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe, 1986; p. 51.
14. Прозоровский, В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ / В. Б. Прозоровский // г. Байкальск. — 1994. — 46 с.
15. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология человека*. 2008; 5: С. 57–60.
16. Brown L., Cai T., DasGupta. A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statist. Sci.* 2001; 16(2): pp. 101–117.
17. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу

и представлению данных в научных публикациях. Экология человека. 2011; 5: 55–60.

18. D'Agostino R.B. Tests for normal distribution. In Goodness-of-fit Techniques. Ed. D'Agostino R.B., Stephens M.A. — New York. Marcel Dekker. 1986; p. 367–420.

19. Geisser S., Greenhouse S.W. An extension of Box's result on the use of F distribution in multivariate analysis. Ann. Math. Stat. 1958; 29 (3): pp. 885–891.

20. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трёх и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. Наука и здравоохранение. 2016; 5: 5–29.

21. Ивантер Э.В., Коросов А.В. Основы биометрии: введение в статистический анализ биологических явлений и процессов. Петрозаводск, Изд-во ПетрГУ, 1992; 168 с.

22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin. Chem. 1993; 39 (4): pp. 561–577.

23. DeLong, E.R. DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988; 44 (3): pp. 837–845.

Авторы

Сидоров Сергей Павлович

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации

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 Министерства обороны Российской Федерации

Кандидат биологических наук, старший 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 Министерства обороны Российской Федерации

Кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии

Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

vmeda-nio@mil.ru

Чепур Сергей Викторович

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации

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

Кузьмин Андрей Александрович

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

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

gniiivm_2@mil.ru

Ширяева Алёна Игоревна

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Мини-

стерства обороны Российской Федерации

Младший научный сотрудник

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

gniiivm_2@mil.ru

*S.P. Sidorov¹, A.A. Sergeev¹, K.A. Bulka², S.V. Chepur¹,
A.A. Kuz'min¹, A.I. Shiryayeva¹*

DYNAMICS, INFORMATIVITY AND PREDICTIVE VALUE OF BODY TEMPERATURE AT SULFUR MUSTARD INTOXICATION IN RATS

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

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

Abstract. Introduction. In experimental toxicology, the selection of criteria characterizing the toxicological process play an important role in evaluating the effectiveness of the means of prevention and treatment of intoxication. **Aim of the study:** study of the dynamics, informativity and prognostic significance of rectal temperature at sulfur mustard intoxication in rats. **Results of the study.** The results showed that intramuscular injection of sulfuric mustard in rats in the range of doses from minimally lethal to absolutely lethal is accompanied by a dose-dependent decrease in rectal temperature at 3-days of intoxication. In the studied sample, the dividing capacity (AUC) of the rectal temperature index at the intoxication peak (3-d day) for mortality was 0,94 (95 % CI 0,8–0,91), which corresponds to excellent predictive ability. The sensitivity and specificity parameters for rectal temperature were 0,86 (95 % CI 0,8–0,91) and 0,90 (95 % CI 0,83–0,95), respectively. **Conclusions.** Rectal temperature values reflect the dynamics and severity of sulfur mustard intoxication in rats. This criterion has a high informative and predictive value in relation to the death and can be reasonably included in the program of evaluation of the effectiveness of the developed means of prevention and treatment of sulfur mustard.

Keywords: sulfur mustard, acute toxicity, body mass, rectal temperature, ROC-analysis

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., Bulka K.A., Chepur S.V., Kuz'min A.A., Shiryayeva A.I. Dynamics, informativity and predictive value of body temperature at sulfur mustard intoxication in rats. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 5, pp. 492–501. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-5-492-501 (In Russ)

REFERENCES

- 1.Korniyakova V.V., Ashvits I.V., Muratov V.A. To the question of the mechanism of action of sulfur mustard [K voprosu o mekhanizme deystviya iprita]. Health and education in the XXI century [Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke]. 2017; 19 (8): pp. 26–33 (In Russ.).
- 2.DeLuca M.A., Chai P.R., Goralnick E., Erickson T. Five Decades of Global Chemical Terror Attacks: Data Analysis to Inform Training and Preparedness. Disaster Med. Public Health Prep. 2020; pp. 1–12.
- 3.Kilic E., Ortatatlı M., Sezigen S. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. Cutaneous and ocular toxicology. 2018; 37(4): pp. 332–337.
- 4.Pita R., Anadón A., Romero A., Kuca K. Chemical Weapons of Mass Destruction and Terrorism: A Threat

Analysis. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 3rd ed.; Gupta, R.C., Ed. Academic Press: Boston, MA, USA, 2020; pp. 79–94.

5. Sermet, S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicology letters*. 2018; 294: pp. 1–22.

6. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N. Military toxicology, radiobiology and medical protection [Voyennaya toksikologiya, radiobiologiya i meditsinskaya zashchita. St.Petersburg: Foliant Publishing LLC [OOO «Izdatel'stvo Foliant»], 2004, p. 528 (in Russ.).

7. Ivanov K. P., O. P. Minus-Sorokhtin, E. V. Mystrakh Physiology of thermoregulation (physiology manual) [Fiziologiya termoregulyacii (rukovodstvo po fiziologii) Leningrad: Nauka], 1984, p. 470 (in Russ.).

8. Meyer C.W., Ootsuka Y., Romanovsky A.A. Body Temperature Measurements for Metabolic Phenotyping in Mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: Article 520.

9. Guidelines for the Toxicology of Toxic Substances, ed. S. N. Golikova [Rukovodstvo po toksikologii otravlyayushchih veshchestv. pod red. S. N. Golikova]. Moscow: Medicine [Meditsina]. 1972; p. 472 c. (in Russ.)

10. Ireland, M. W. The medical department of the United States Army in the world war. Volume XIV: Medical aspects of gas warfare / M. W. Ireland / Washington, DC: Government Printing Office. — 1926. — 876 p.

11. Beske P.H., Wilhelm C.M., Harvilchuck J.A. A Rodent Model of Sulfur Mustard Hematologic Toxicity for the Efficacy Evaluation of Candidate Medical Countermeasures. *Mil. Med.* 2020; usaa510.

12. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, ed. R. U. Khabrieva [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. pod red. R. U. Khabriyeva]. Moscow: Medicine [Meditsina]. 2005; p. 832 (In Russ.).

13. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986; p. 51.

14. Prozorovsky V. B. Practical manual for the accelerated determination of average effective doses and concentrations of biologically active substances [Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednih effektivnykh doz i koncentracij biologicheskii aktivnykh veshchestv / g. Bajkal'sk]. 1994; p. 46 (in Russ.).

15. Grzhibovsky A. M. Confidence intervals for frequencies and shares [Doveritel'nyye intervaly dlya chastot i doley]. *Human Ecology [Ekologiya cheloveka]*. 2008; 5: p. 57–60 (In Russ.).

16. Brown L., Cai T., DasGupta. A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statist. Sci.* 2001; 16(2): pp. 101–117.

17. Unguryanu T.N., Grzhibovsky A.M. Brief recommendations for the description, statistical analysis and presentation of data in scientific publications [Kratkiye rekomendatsii po opisaniyu, statisticheskomu analizu i predstavleniyu dannykh v nauchnykh publikatsiyakh]. *Human Ecology [Ekologiya cheloveka]*. 2011; 5: pp. 55–60 (In Russ.).

18. D'Agostino, R.B. Tests for normal distribution. In *Goodness-of-fit Techniques*. Ed. D'Agostino R.B., Stephens M.A. — New York. Marcel Dekker. 1986; p. 367–420.

19. Geisser S., Greenhouse S.W. An extension of Box's result on the use of F distribution in multivariate analysis. *Ann. Math. Stat.* 1958; 29 (3): pp. 885–891.

20. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of quantitative data in three or more independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests [Sravneniye kolichestvennykh dannykh trekh i boleye nezavisimyykh vyborok s ispol'zovaniyem programmogo obespecheniya Statistica i SPSS: parametricheskiye i neparametricheskiye kriterii]. *Science and health [Nauka i zdravookhraneniye]*. 2016; 5: pp. 5–29 (In Russ.).

21. Ivantsev E.V., Korosov A.V. Fundamentals of biometrics: an introduction to the statistical analysis of biological phenomena and processes [Osnovy biometrii: vvedeniye v statisticheskiy analiz biologicheskikh yavleniy i protsessov] Petrozavodsk, PetrSU Publishing House [Izdatel'stvo PetrGU]. 1992; p. 168 (In Russ.).

22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.* 1993; 39 (4): pp. 561–577.

23. DeLong, E.R. DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44 (3): pp. 837–845.

Auhtors**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

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

Sergey V. Chepur

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation
Doctor of medical science, professor, director of the State Scientific Test Research Institute of Military
Medicine
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
4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043
gniiivm_2@mil.ru

Alyona I. Shiryayeva

State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation
Research assistant of research
4 Lesoparkovaja street Saint Petersburg Russian Federation 195043
gniiivm_2@mil.ru