

**С.П. Сидоров¹, К.Г. Косякова², А.И. Ширяева¹, С.В. Чепур¹,
Д.М. Куфтырев², В.В. Жукова², А.А. Сергеев¹, А.А. Кузьмин¹**

КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

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

² ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Введение. Ранее при исследовании резорбтивного действия сернистого иприта было показано формирование синдрома кишечной недостаточности. Очевидно, что при выраженных нарушениях моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника в значительной степени меняется среда обитания населяющей его микробиоты и создаются предпосылки для формирования дисбиоза. Вместе с тем, в научной литературе отсутствуют какие-либо клинические и экспериментальные данные, относящиеся к микробиологическим исследованиям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при интоксикации ипритом. **Цель** — исследование качественно-количественного состава микробиоты ЖКТ у крыс при ипритной интоксикации. **Материалы и методы.** Опыты выполняли на крысах-самцах линии Wistar, которые были распределены на группы: контроля (интактные крысы) и опытную. Животным опытной группы внутримышечно вводили иприт в дозе 4,0 мг/кг, составляющей 1,0 ЛД₅₀. Через 3 сут на пике интоксикации у животных отбирали биоптаты слизистой оболочки желудка, тощей и слепой кишок, а также просветное содержимое слепой кишки. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили стандартными бактериологическими методами. **Результаты.** Анализ результатов проведенного исследования позволяет констатировать выраженные нарушения микроэкологического гомеостаза ЖКТ при воздействии иприта. Высказанный тезис подтверждается снижением количества доминирующей нормофлоры (*Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*) в желудке, тонкой и толстой кишках, а также избыточным ростом и увеличением частоты высеваемости условно-патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* и *Candida spp.*) в пристеночном муцине ЖКТ крыс на пике ипритной интоксикации. **Заключение.** Выявленные нарушения микроэкологического гомеостаза ЖКТ в условиях иммуносупрессии и компрометации энтерогематического барьера могут обуславливать нарушения жизненно важных функций организма и являться существенными патологическими и танатогенетическими механизмами ипритной интоксикации. В этой связи фармакологическую коррекцию микроэкологических нарушений ЖКТ следует рассматривать перспективным направлением патогенетической терапии интоксикации, обусловленной резорбтивным действием иприта.

Ключевые слова: сернистый иприт, острое резорбтивное действие, желудочно-кишечный тракт, микробиота, дисбиоз, синдром кишечной недостаточности, бактериальная транслокация, иммуносупрессия

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сидоров Сергей Павлович

sidorovsp@gmail.com

Дата поступления: 07.10.2024

Образец цитирования: Сидоров С.П., Косякова К.Г., Ширяева А.И., Чепур С.В., Куфтырев Д.М.,

Жукова В.В., Сергеев А.А., Кузьмин А.А. Качественно-количественный состав микробиоты желудочно-кишечного тракта крыс при интоксикации сернистым ипритом. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 1, с. 61–72, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-61-72

Введение

Ранее при исследовании резорбтивного действия сернистого иприта (далее — иприт) было показано формирование синдрома кишечной недостаточности — сочетанного нарушения барьерной, моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника, который, по нашему мнению, является важным звеном пато- и танатогенеза ипритной интоксикации [1]. При этом установлено, что наблюдаемая моторно-эвакуаторная дисфункция заключается в снижении пропульсивной (перистальтической) активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вплоть до его полного паралича. В клинической практике хорошо известно, что снижение моторики кишечника, например при острой кишечной непроходимости, приводит к стазу его содержимого, сопровождается нарушениями реабсорбции и «секвестрацией» жидкости в ЖКТ, угнетением процессов полостного и пристеночного пищеварения [2–6]. Очевидно, что при выраженных нарушениях моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций ЖКТ в значительной степени меняется среда обитания населяющей его микробиоты и создаются предпосылки для формирования дисбиоза. Вместе с тем, в научной литературе отсутствуют какие-либо клинические и экспериментальные данные, относящиеся к микробиологическим исследованиям ЖКТ при интоксикации ипритом.

Таким образом, **цель настоящего исследования** состояла в оценке качественно-количественного состава микробиоты ЖКТ у крыс при ипритной интоксикации.

Материалы и методы

Опыты выполняли на крысах-самцах линии Wistar массой тела 180–220 г, полученных из питомника лабораторных животных РАН «Рапполово» (Ленинградская область). При работе с животными соблюдали требования «Международных рекомендаций (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 год), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (EST № 123 от 18 марта 1986 года), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года № 775), закона Российской Федерации «О ветеринарии» от 14 мая 1993 года № 4979-1 (редакция от 19 октября 2023 года).

Лабораторные животные были распределены на группы: контроля (интактные крысы, $n = 12$) и опытную ($n = 8$). Животным опытной группы внутримышечно вводили иприт в дозе 4,0 мг/кг, составляющей среднюю летальную дозу (1,0 ЛД₅₀). Растворы токсиканта готовили на диметилсульфоксиде, содержание которого в конечном рабочем растворе составляло 4%. Животным группы контроля растворитель вводили в идентичной концентрации. Крыс обеих групп выводили из опыта натошак после пищевой депривации в течение 12 ч, доступ к воде при этом оставляли *ad libitum*.

В группах контроля и опытной на 3-и сут после введения растворителя и иприта, соответственно, отбирали биоптаты слизистой трёх отделов ЖКТ (желудок, тощая и слепая кишки) и просветное содержимое слепой кишки. Пробоподготовку материала проводили, как описано ранее [7]. Биоптаты промывали физиологическим раствором от остатков химуса и взвешивали в стерильных условиях, средняя масса отбираемого биологического материала составила $1,0 \pm 0,2$ г. Далее биоптаты помещали в стерильный изотонический раствор хлорида натрия в соотношении 0,1 г ткани к 1 мл раствора и выдерживали в течение 2 ч до разжижения муцина. После встряхивания пробирок из полученной взвеси готовили десятикратные разведения до конечной концентрации 10^{-10} .

Для выделения анаэробных бактерий производили посев на предварительно регенерированные питательные среды: *Clostridium spp.* из разведений 10^{-1} – 10^{-4} на среду Вильсон-Блера и *Bifidobacterium spp.* из 10^{-1} – 10^{-10} на среду Блаурокка уколом до дна пробирки, *Lactobacillus spp.* из 10^{-1} петлей по Gold и шпателем по 0,2 мл на MPC agar.

Для выделения энтеробактерий и грамотрицательных неферментирующих бактерий производили посев на Эндо агар, *Enterococcus spp.* на энтерококк агар, *Staphylococcus spp.* на маннит-солевой агар с лецитином, *Candida spp.* на Сабуро агар, все высевы — из разведения 10^{-1} петлей по Gold и шпателем по 0,2 мл.

После инкубации в течение 24–48 ч проводили идентификацию выделенных микроорганизмов по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с использованием стандартных селективных и дифференциальных питательных сред, температурных тестов (*Candida spp.*), теста на ростковые трубки (*Candida albicans*). Расчётное количество микроорганизмов выражали в lg КОЕ/мл исследуемого материала.

На основании полученных данных с учётом ростовой активности и частоты высеваемости у контрольной и опытной групп животных определяли усреднённое содержание каждой из культивируемых групп микроорганизмов в отдельных микробиотопах по формуле:

$$(Me \times n)/N;$$

где Me = медианное значение содержания культивируемой таксономической группы микроорганизмов;

n = количество животных с ростовой активностью микроорганизмов;

N = общее количество животных в группе.

Далее путём суммирования полученных значений всех культивируемых таксономических групп микроорганизмов рассчитывали общую микробную обсеменённость в исследуемых биологических образцах, что позволило рассчитать удельный вклад (процентное содержание) каждой из них.

Для анализируемых количественных параметров при статистическом анализе вычисляли основные дескриптивные характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, медиану и интерквартильный размах [8]. Гипотезу о нормальности распределений проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, равенство генеральных дисперсий — с помощью критерия Левена. Поскольку распределение величин в сравниваемых вариационных рядах зачастую не соответствовало нормальному, а дисперсии распределений были не равны, при сравнении количественных показателей между группами животных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для каждой из непрерывных величин данные приведены в формате Me [Q1; Q3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Статистический анализ показателей высеваемости микроорганизмов проводили с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

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

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью GraphPad Prism 10.1 (GraphPad Software, США).

Результаты исследований

Установлено, что у крыс контрольной группы суммарное с учётом ростовой активности и частоты высеваемости содержание культивируемых таксономических групп микроорганизмов в пристеночном муцине ЖКТ нарастало в аборальном направлении (табл. 1). При этом удельный вес вместе взятых *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, входящих в состав пристеночного микробиотопа, превалировал и распределялся следующим образом: в желудке — 63,4%, в тощей кишке — 70,4%, в слепой кишке — 60,0% (табл. 3). Аналогичный показатель для содержимого слепой кишки составил 46,7% (табл. 2).

Анализ результатов микробиологического исследования пристеночного муцина отделов ЖКТ и просветного содержимого слепой кишки крыс на 3-й сут ипритной интоксикации показал существенное снижение ростовой активности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* во всех изучаемых микробиотопах в сравнении с показателями группы контроля (табл. 1 и 2). Также регистрировали снижение удельного веса вместе взятых *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в общей структуре высеваемой микрофлоры после введения токсиканта. В пристеночном муцине желудка показатель составил 19,0 %, тощей кишки — 30,9 %, слепой кишки — 18,7 %; в просветном содер-

жимом слепой кишки — 26,0 % (табл. 3). Соответственно, увеличивалась доля микроорганизмов других таксономических групп, в том числе условно-патогенных. Так, установлен избыточный рост *Escherichia coli* в пристеночном муцине тощей кишки крыс при ипритной интоксикации в сравнении с показателями животных группы контроля (табл. 1).

Анализ частоты высеваемости микроорганизмов ЖКТ крыс показал следующие результаты. Несмотря на представленные выше данные, иллюстрирующие снижение ростовой активности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* во всех изученных микробиотопах ЖКТ после воздействия токсиканта, показатели частоты высеваемости бактерий этих родов у животных контрольной и опытной групп не отличались (рис. 1 и 2). Однако обратим внимание, что после введения иприта в пристеночном муцине слепой кишки только у 4 из 8 крыс регистрировали рост представителей данных родов микроорганизмов, тогда как в группе контроля — у всех крыс (рис. 1С, $p = 0,08$). Кроме того, данные, полученные при микробиологическом исследовании ЖКТ крыс при ипритной интоксикации, продемонстрировали увеличение частоты высеваемости в пристеночном муцине: *Candida spp.* и *Enterococcus spp.* — в желудке и тощей кишки (рис. 1А и 1В), *Escherichia coli* — в желудке (рис. 1А).

Таблица 1

Содержание микроорганизмов в пристеночном муцине ЖКТ крыс, Ме [Q1; Q3], lg КОЕ/мл, (количество животных, у которых обнаружен рост микроорганизмов на питательных средах / общее количество животных в группе)

Table 1

The content of microorganisms in parietal mucin of GIT, Me [Q1; Q3], lg CFU/mL (number of animals in which microbial growth was detected on nutrient media / total number of animals in the group)

Показатели / Indicators	Желудок / Stomach		Тошая кишка / Jejunum		Слепая кишка / Cecum	
	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,0 [4,5; 7,0] (7/10)	3,0 [3,0; 4,0] * (5/8)	6,5 [4,5; 7,8] (6/8)	4,0 [3,0; 4,0] * (7/8)	8,0 [5,8; 9,3] (8/8)	4,7 [3,0; 7,0] * (4/8)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,0 [5,0; 9,0] (5/10)	3,0 [3,0; 5,0] * (4/8)	6,5 [5,3; 8,5] (6/8)	3,5 [3,0; 4,6] * (8/8)	9,0 [6,5; 9,3] (8/8)	3,0 [3,0; 4,0] * (4/8)
<i>Clostridium spp.</i>	2,5 (1/10)	3,0 (1/8)	3,0 (1/8)	1,0 (1/8)	3,0 [3,0; 3,0] (2/8)	2,5 [2,0; 3,0] (4/8)
<i>Escherichia coli</i>	3,0 [3,0; 3,0] (2/10)	4,5 [4,0; 5,5] (6/8)	3,5 [2,8; 4,0] (4/8)	5,3 [5,0 ;5,9] * (6/8)	4,3 [3,9; 4,9] (8/8)	5,3 [5,0; 5,7] (6/8)
<i>Proteus spp.</i>	— (0/10)	6,0 (1/8)	— (0/8)	4,5 [4,3;4,8] (2/8)	— (0/8)	5,7 [5,2; 6,2] (2/8)
<i>Enterococcus spp.</i>	3,4 (1/10)	4,0 [3,5; 4,8] (7/8)	2,3 [2,1; 3,2] (2/8)	4,0 [4,0; 4,7] (7/8)	3,0 [3,0; 3,5] (6/8)	4,0 [4,0; 4,5] (8/8)
<i>Staphylococcus (КОС)</i>	3,7 [3,3; 3,8] (3/10)	4,0 [3,5; 4,3] (4/8)	2,7 [2,3; 3,0] (3/8)	3,7 [2,0; 4,0] (5/8)	3,5 [3,3; 3,8] (2/8)	4,0 (1/8)

Примечания:

- рост микроорганизмов не обнаружен;
- * — различия значимы в сравнении с группой контроля по критерию Манна-Уитни, $p \leq 0,05$.

Notes:

- no growth of microorganisms was detected;
- * — significantly different when compared with values of control group control group according to Mann–Whitney U test, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Содержание микроорганизмов в просветном содержимом слепой кишки крыс, Ме [Q1; Q3], lg КОЕ/мл, (количество животных, у которых обнаружен рост микроорганизмов на питательных средах / общее количество животных в группе)

Table 2

The content of microorganisms in the cecal contents, Ме [Q1; Q3], lg CFU/mL, (number of animals in which microbial growth was detected on nutrient media / total number of animals in the group)

Показатели / Indicators	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard
<i>Lactobacillus spp.</i>	8,5 [7,0; 9,3] (12/12)	4,0 [3,0; 6,5] * (7/8)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,0 [6,0; 9,3] (12/12)	4,7 [3,4; 6,5]* (6/8)
<i>Clostridium spp.</i>	3,0 [3,0; 4,5] (7/12)	2,5 [2,0; 3,0] (4/8)
<i>Escherichia coli</i>	5,2 [4,0; 5,7] (10/12)	5,3 [5,0; 5,7] (6/8)
<i>Proteus spp.</i>	— (0/12)	5,3 [3,5; 6,7] (2/8)
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0 [3,5; 5,9] (12/12)	6,5 [6,3; 6,8] (8/8)
<i>Staphylococcus (KOC)</i>	4,7 [3,5; 5,5] (7/12)	7,0 [7,0; 7,0] (2/8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,5 [4,2; 4,7] (3/12)	4,5 [3,9; 5,0] (3/8)
<i>Candida spp.</i>	5,0 [4,0; 5,0] (9/12)	4,0 [4,0; 4,0] (7/8)

Примечания:

— рост микроорганизмов не обнаружен;

* — различия значимы в сравнении с группой контроля по критерию Манна-Уитни, $p \leq 0,05$.

Notes:

— no growth of microorganisms was detected;

* — significantly different when compared with values of control group according to Mann–Whitney U test, $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Процентное с учётом ростовой активности и частоты высеваемости содержание культивируемых таксономических групп микроорганизмов в ЖКТ крыс

Table 3

The percentage content of cultivated taxonomic groups of microorganisms in the GIT of rats, taking into account growth activity and frequency of seeding

Показатели / Indicators	Пристеночный муцин / Parietal mucin						Содержимое сле- пой кишки / Cecal contents	
	Желудок / Stomach		Тощая кишка / Jejunum		Слепая кишка / Cecum			
	Контроль / Control	Иприт / Sulfur mustard	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard	Контроль / Control group	Иприт / Sulfur mustard
<i>Lactobacillus spp.</i>	31,7	10,6	35,2	15,4	28,2	11,4	25,6	13,0
<i>Bifidobacterium spp.</i>	31,7	8,5	35,2	15,4	31,8	7,3	21,1	13,0
<i>Clostridium spp.</i>	2,3	2,1	2,7	0,6	2,6	6,1	5,3	4,6
<i>Escherichia coli</i>	5,4	19,0	12,6	17,5	15,2	19,3	13,1	14,7
<i>Proteus spp.</i>	—	4,2	—	5,0	—	6,9	—	4,9
<i>Enterococcus spp.</i>	3,1	19,7	4,2	15,4	7,9	19,4	12,0	24,1
<i>Staphylococcus</i> (KOC)	10,0	11,3	7,3	10,2	3,1	2,4	8,3	6,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,8	4,9	1,8	5,0	1,3	10,2	3,4	6,2
<i>Candida spp.</i>	9,0	19,7	0,9	15,4	9,8	17,0	11,3	13,0

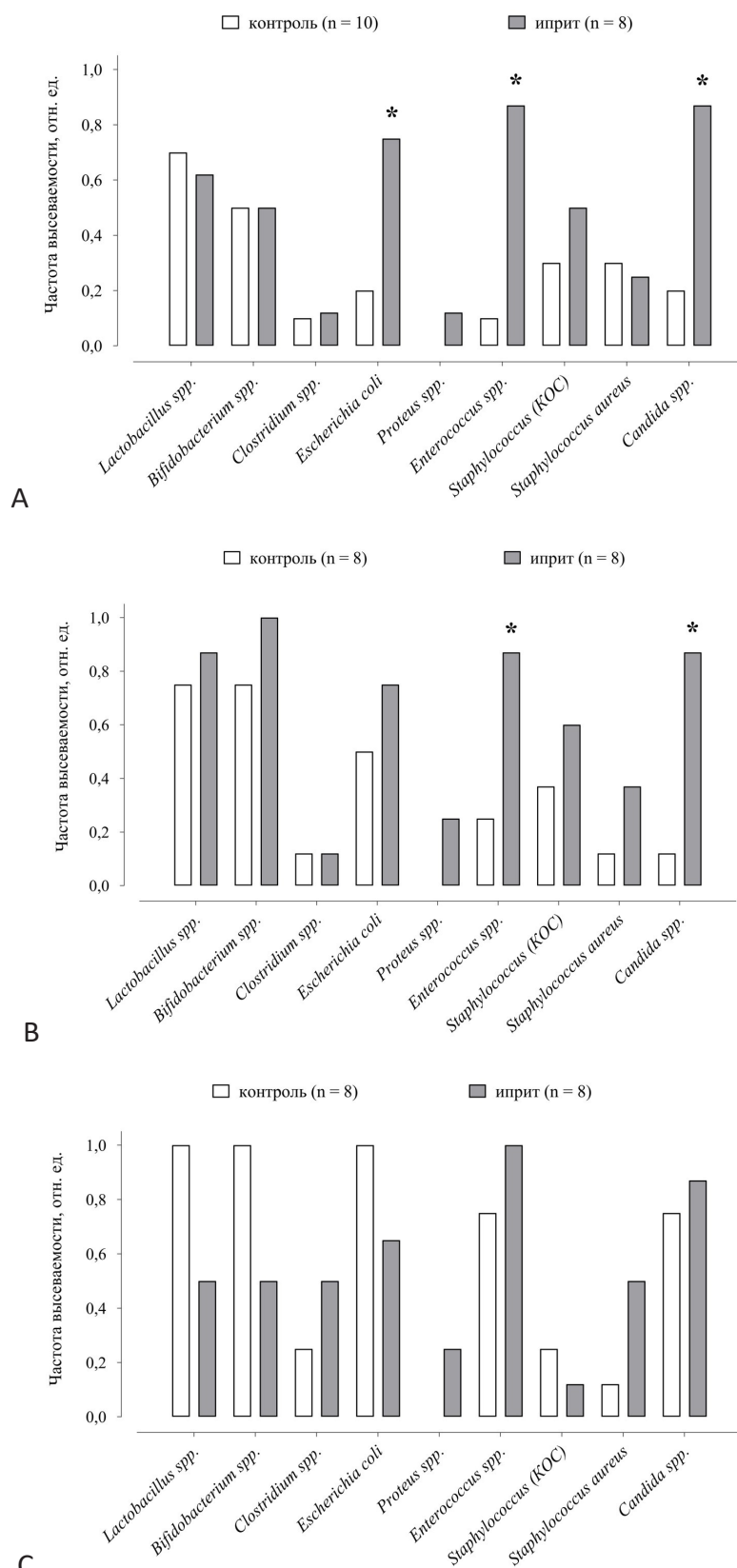


Рисунок 1. Высеваемость микроорганизмов в пристеночном муцине крыс: А — желудок; В — тощая кишка; С — слепая кишка

Примечание — * — различия статистически значимы по двустороннему точному критерию Фишера в сравнении с группой контроля.

Figure 1. Frequency of microbial contamination in parietal mucin of GIT: A — stomach; B — jejunum; C — cecum

Note — * — significantly different when compared with values of control group according to two-tailed Fisher's exact test, $p \leq 0,05$.

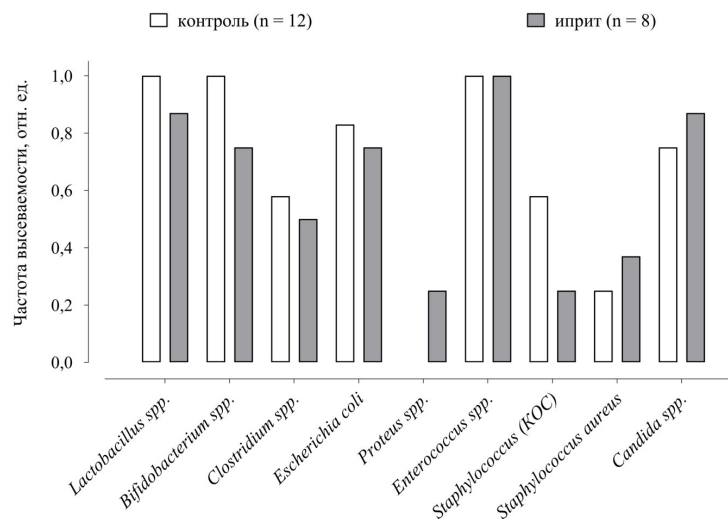


Рисунок 2. Высеваемость микроорганизмов из просветного содержимого слепой кишки крыс.
Figure 2. Frequency of microbial contamination in the cecal contents.

Обсуждение результатов

Рассматривая возможные механизмы генеза обнаруженных микроэкологических нарушений при ипритной интоксикации, помимо уже упомянутых моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной дисфункций ЖКТ, необходимо помнить о выраженных иммуносупрессивных свойствах токсиканта, что, очевидно, также является важным пусковым фактором индукции микробиотического дисбаланса. В этом отношении особенно показательно обнаруженное повышение высеваемости в пристеночном муцине желудка и тощей кишки условно-патогенных микроорганизмов рода *Candida*, которые относят к типичным возбудителям оппортунистической инфекции. Так, у пациентов с иммунодефицитом, возникающем при проведении цитостатической противоопухолевой терапии, развитие кандидоза — частое осложнение, а его диссеминированные формы рассматривают как потенциально смертельные. В связи с обнаруженными в ЖКТ при отравлении ипритом избыточным ростом и увеличением частоты высеваемости условно-патогенной микрофлоры также следует учитывать описанную в научной литературе возможность трансформации «симбиотического фенотипа» микробиоты в инвазивный и вирулентный как естественную адаптивную реакцию при критических изменениях среды вегетирования [9].

Дисбиоз ЖКТ как патологическое состояние, особенно при нарушениях барьерной функции кишечника, напрямую связан с усилением бактериальной транслокации, под которой понимают не только поступление во внутреннюю среду макроорганизма живых бактерий, но и их структурных компонентов и продуктов метаболизма [10]. Хорошо известно, что иммунная система макроорганизма многие из них (липополисахариды, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны и др.) распознает в качестве микроб-ассоциированных молекулярных паттернов, индуцируя синтез провоспалительных гуморальных факторов (фактор некроза опухолей α , интерферон γ , интерлейкины 1β , 6, 8, 12 и др.) [11]. В свою очередь, избыточное и неконтролируемое поступление медиаторов воспаления в системный кровоток приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа («цитокиновый шторм»), который может вызвать жизнеугрожающие состояния (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, полиорганная недостаточность, шок и др.) и привести к летальному исходу [12].

Принимая во внимание особенности токсического действия иприта, обуславливающие иммуносупрессию, моторно-эвакуаторную и барьерную дисфункции ЖКТ, а также представленные в настоящей статье результаты, можно предположить, что ипритная интоксикация не ограничивается микроэкологическими нарушениями ЖКТ, а приводит к усилению кишечной бактериальной транслокации и системному воспалительному ответу.

Заключение

Таким образом, анализ результатов проведённого исследования позволяет констатировать выра-

женные нарушения микроэкологического гомеостаза ЖКТ при воздействии иприта. Высказанный тезис подтверждается снижением количества доминирующей нормофлоры (*Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*) в желудке, тонкой и толстой кишках, а также избыточным ростом и увеличением частоты высеваемости условно-патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* и *Candida spp.*) в пристеночном муцине ЖКТ крыс на пике ипритной интоксикации в дозе 1,0 ЛД₅₀.

Выявленные нарушения в условиях компрометации энтерогематического барьера и иммуносупрессии могут составлять важные пато- и танатогенетические механизмы ипритной интоксикации. В этой связи фармакологическую коррекцию микроэкологических нарушений ЖКТ следует рассматривать перспективным направлением патогенетической терапии интоксикации, обусловленной резорбтивным действием иприта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В. и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022;19(2):142–62. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162> EDN: <https://elibrary.ru/ltqvaf>
2. Гальперин Ю.М., Рогацкий Г.Г. Взаимоотношения моторной и эвакуаторной функций кишечника. М.;1971.
3. Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника. М.;1975.
4. Ерюхин И.А., Петров В. П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: руководство для врачей. СПб;1999.
5. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалова А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.;1991.
6. Утешев Н.С., Гальперин Ю.М., Попова Т.С. Функциональная непроходимость кишечника. Труды НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 1986;68:1–15.
7. Корнеев М.Л., Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Лыкина Е.В. Штаммовая общность пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта биологической модели. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2006;2:18–24. EDN: <https://www.elibrary.ru/kucobr>
8. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. Экология человека. 2011;05:55–60. EDN: <https://elibrary.ru/nrdbmn>
9. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Сайганов С.А. и др. Динамика вирулентности комменсалов: упреждающая фенотипическая изменчивость. Успехи совр. биологии. 2023;143(3):197–217. EDN: <https://elibrary.ru/qpvuiy> DOI: <https://doi.org/10.31857/S0042132423030043>
10. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015;70(6):640–50. EDN: <https://elibrary.ru/vdlcyd> DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn564>
11. Bosch T.C.G., Blaser M.J., Ruby E., McFall-Ngai M. A new lexicon in the age of microbiome research. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2024;379(1901): 20230060. PMCID: PMC10945402 DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2023.0060>.
12. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. N. Engl. J. Med. 2020;383(23):2255–2273. PMCID: PMC7727315 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.

Авторы

Сидоров Сергей Павлович

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации» (ГНИИИ ВМ МО РФ)

Кандидат медицинских наук, начальник отдела

Санкт-Петербург, Российская Федерация

sidorovsp@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1614-6023>

Косякова Карина Георгиевна
ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии
Санкт-Петербург, Российская Федерация
Karina.Kosyakova@szgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9900-5332>

Ширяева Алёна Игоревна
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации» (ГНИИИ ВМ МО РФ)
Младший научный
Санкт-Петербург, Российская Федерация
ale.shiryaeva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9486-7937>

Чепур Сергей Викторович
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации» (ГНИИИ ВМ МО РФ)
Доктор медицинских наук, профессор, начальник
Санкт-Петербург, Российская Федерация
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>

Куфтырев Данила Михайлович
ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Ординатор
Санкт-Петербург, Российская Федерация
Karina.Kosyakova@szgmu.ru
<https://orcid.org/0009-0007-1254-8742>

Жукова Валентина Владимировна
ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Ординатор
Санкт-Петербург, Российская Федерация
Karina.Kosyakova@szgmu.ru
<https://orcid.org/0009-0007-1254-8742>

Сергеев Анатолий Андреевич
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации» (ГНИИИ ВМ МО РФ)
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
Санкт-Петербург, Российская Федерация
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0009-0000-9782-7589>

Кузьмин Андрей Александрович
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации» (ГНИИИ ВМ МО РФ)
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Санкт-Петербург, Российская Федерация
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0009-0005-2899-1613>

**S.P. Sidorov¹, K.G. Kosyakova², A.I. Shiryayeva¹, S.V. Chepur¹, D.M. Kuftyrev²,
V.V. Zhukova², A.A. Sergeev¹, A.A. Kuz'min¹**

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF GASTROINTESTINAL MICROBIOTA OF RATS WITH SULFUR MUSTARD INTOXICATION

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. Introduction. The formation of intestinal insufficiency syndrome has been shown earlier in the study of the resorptive action of sulfur mustard (SM). It is obvious that at pronounced motor-evacuation, secretory-absorption and digestive dysfunctions of the gastrointestinal tract (GIT) the habitats of the microbiota that inhabit it are changing significantly and the prerequisites for the formation of dysbiosis are being created. However, there are no clinical and experimental data in the scientific literature relating to microbiological research of GIT in the case of SM intoxication. **Aim of the study:** to examine the qualitative and quantitative composition of gastrointestinal microbiota in rats with SM intoxication. **Materials and methods.** The experiments were performed on male Wistar rats, which were assigned to a control group (intact rats) and an experimental group. Animals of the experimental group were given intramuscular SM at a dose of 1.0 LD₅₀ (4.0 mg/kg), and biological material was taken after 3 days (at the peak of intoxication). All the animals were examined for mucosal biotates in three departments of the GIT (stomach, jejunum and cecum), as well as in the cecal intraluminal contents. Identification of microorganisms were carried out using standard bacteriological methods. **Results.** Analysis of the results of the study shows that exposure to SM causes serious disturbances in the microecological balance in the GIT. This is confirmed by a decrease in the amount of normal microflora (*Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.*) in the stomach, jejunum and cecum. In addition, there is an excessive growth of opportunistic microorganisms such as *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* and *Candida spp.* in the parietal mucin of the GIT of rats exposed to SM. **Conclusion.** Revealed homeostasis disorders under the conditions of immunosuppression and compromise of the enterogemetic barrier can cause impairment of vital functions of the host organism and can be significant pathogenic and thanatogenic mechanisms of SM intoxication. In this regard, pharmacological correction of microecological disorders of GIT should be considered a prospective direction of pathogenetic therapy of intoxication caused by resorptive action of SM.

Keywords: sulfur mustard, acute resorptive effect, gastrointestinal tract, microbiota, dysbiosis, intestinal insufficiency syndrome, bacterial translocation, immunosuppression

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey P. Sidorov

sidorovsp@gmail.com

Received: 07.10.2024

For citation: Sidorov S.P., Kosyakova K.G., Shiryayeva A.I., Chepur S.V., Kuftyrev D.M., Zhukova V.V., Sergeev A.A., Kuz'min A.A. Qualitative and quantitative composition of gastrointestinal microbiota of rats with sulfur mustard intoxication. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 1, pp. 61–72. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-61-72 (In Russ)

REFERENCES

1. Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., et al. Morphofunctional changes in gastrointestinal tract

of rats during sulfur mustard intoxication [Morfofunktsional'nyye izmeneniya zheludochno-kishechnogo trakta pri intoksikatsii sernistym ipritom]. Journal of Ural medical academic science [Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki]. 2022;19(2):142–62 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162> EDN: <https://elibrary.ru/ltqvaf>

2. Gal'perin Yu.M., Rogackij G.G. Relationship of motor and evacuatory functions of the intestine [Vzaimootnosheniya motornoj i evakuatornoj funkcij kishechnika]. Moscow;1971 (in Russ.).

3. Gal'perin Yu.M. Pareses, paralysis and functional bowel obstruction [Parezy, paralichi i funktsional'naya neprohodimost' kishechnika]. Moscow;1975 (in Russian).

4. Eryuhin I.A., Petrov V.P., Hanevich M.D. Intestinal obstruction: a guide for physicians [Kishechnaya neprohodimost': rukovodstvo dlya vrachej]. Sankt-Peterburg;1999 (in Russ.).

5. Popova T.S., Tamazashvili T. Sh., Shestopalova A.E. Intestinal failure syndrome in surgery [Sindrom kishechnoj nedostatochnosti v hirurgii]. Moscow;1991 (in Russ.).

6. Uteshev N.S., Gal'perin Yu.M., Popova T.S. Functional intestinal obstruction. Proceedings of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Aid [Funktsional'naya neprohodimost' kishechnika. Trudy NII skoroj pomoshchi im. N.V. Sklifosovskogo]. 1986;68:1–15 (in Russ.).

7. Korneev M.L., Vorobjev A.A., Mironov A.Yu., Lykina E.V. Strain identity of the parietal mucin of the gastrointestinal tract biological model [Shtammovaya obshchnost' pristenochного mutsina zheludochno-kishechnogo trakta biologicheskoy modeli]. Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health» [Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye»]. 2006;2:18–24 (in Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/kucobr>

8. Unguryanu T. N., Grjibovski A.M. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers [Kratkiye rekomendatsii po opisaniyu, statisticheskomu analizu i predstavleniyu dannykh v nauchnykh publikatsiyakh]. Human Ecology [Ekologiya cheloveka]. 2011;5:55–60 (in Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/nrdbmn>

9. Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Saiganov S.A. et al. Dynamics of commensals virulence: preventive phenotypical mutability. Biology Bulletin Reviews [Uspekhi sovremennoj biologii]. 2023;143(3):197–217 (in Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qpvuiy> DOI: <https://doi.org/10.31857/S0042132423030043>

10. Podoprighora G.I., Kafarskaya L.I., Bainov N.A., Shkoporov A.N. Bacterial translocation from intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects [Bakterial'naya translokatsiya iz kishechnika: mikrobiologicheskkiye, immunologicheskkiye i patofiziologicheskkiye aspekty]. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences [Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk]. 2015;70(6):640–50 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn564> EDN: <https://elibrary.ru/vdlcyd>

11. Bosch T.C.G., Blaser M.J., Ruby E., McFall-Ngai M. A new lexicon in the age of microbiome research. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2024;379(1901): 20230060.PMCID: PMC10945402 DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2023.0060>.

12. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. N. Engl. J. Med. 2020;383(23):2255–2273. PMCID: PMC7727315 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.

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

Saint Petersburg, Russian Federation

sidorovsp@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1614-6023>

Karina G. Kosyakova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Candidate of medical science, Associate Professor of the Department Medical Microbiology

Saint Petersburg, Russian Federation

Karina.Kosyakova@szgmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9900-5332>

Alyona I. Shiryaeva
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation
Research assistant of research department
Saint Petersburg, Russian Federation
ale.shiryaeva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9486-7937>

Sergey V. Chepur
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation
Doctor of Medical Science, professor director
Saint Petersburg, Russian Federation
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>

Danila M. Kuftyrev
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Resident of the Department of Medical Microbiology
Saint Petersburg, Russian Federation
Karina.Kosyakova@szgmu.ru
<https://orcid.org/0009-0001-6751-9697>

Valentina V. Zhukova
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Resident of the Department of Medical Microbiology
Saint Petersburg, Russian Federation
Karina.Kosyakova@szgmu.ru
<https://orcid.org/0009-0007-1254-8742>

Anatoly A. Sergeev
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine
Candidate of biological science, senior research scientist of research department
Saint Petersburg, Russian Federation
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0009-0000-9782-7589>

Andrey A. Kuzmin
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine
Doctor of Medical Science, senior research scientist of research department
Saint Petersburg, Russian Federation
gniiivm_2@mil.ru
<https://orcid.org/0009-0005-2899-1613>