

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КРОВИ И СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ
ФАКТОРОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ**

Сидоров С. П. ¹,

Сергеев А. А. ¹,

Жаковко Е. Б. ¹,

Чепур С. В. ¹,

Кузьмин А. А. ¹,

Шефер Т. В. ¹,

Алексеева А. С. ¹

¹ ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Россия, Санкт-Петербург.

**DYNAMICS OF ALTERATIONS IN WHITE BLOOD CELL AND SEPSIS-
ASSOCIATED HUMORAL FACTORS DURING SULFUR MUSTARD
INTOXICATION**

Sidorov S. P. ^a,

Sergeev A. A. ^a,

Zhakovko E. B. ^a,

Chepur S. V. ^a,

Kuzmin A. A. ^a,

Shefer T. V. ^a,

Alekseeva A. S. ^a

^a State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry
of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg.

Резюме

Введение. Сернистый иприт относят к высокотоксичным отравляющим веществам кожно-нарывного действия. Отсутствие в арсенале современной медицины средств специфической терапии поражений везикантом, обладающих высокой эффективностью, диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза отравлений ипритом и разработки на основе полученных знаний медицинских средств защиты и схем терапии. Результаты собственных исследований позволяют утверждать, что в динамике ипритной интоксикации возникают нарушения энтерального гомеостаза, имеющие важное пато- и танатогенетическое значение. **Цель** — изучить особенности иммунного реагирования и кишечной бактериальной транслокации при интоксикации ипритом. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на кроликах-самцах породы Шиншилла. Иприт вводили лабораторным животным внутримышечно в дозе 63 мг/кг, составившей 1,0 ЛД₈₄. Материалом для исследования была кровь, полученная из краевой ушной вены и при кардиальной пункции. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, а также лейкоцитарную формулу. Кардиальную кровь использовали для получения сыворотки и последующего определения в ней методом иммуноферментного анализа содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов: липополисахарид, sCD14, прокальцитонин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6 и 10. **Результаты.** В периферической крови кроликов при ипритной интоксикации установлены изменения, характеризующиеся снижением общего количества лейкоцитов, формированием лимфо- и моноцитопении, а также двухфазной динамикой количества гранулоцитов. Исследование лейкоцитарной формулы крови показало наиболее существенные изменения в отношении клеток трех популяций: сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты и плазмоциты. Результаты анализа содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов в сыворотке

крови показали, что наиболее ранним патобиохимическим изменением было повышение содержания sCD14. На вторые сутки ипритной интоксикации регистрировали одновременное увеличение уровня фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 10. В дальнейшем содержание цитокинов начиная с третьих суток спадало до уровня фоновых значений, тогда как клиническая манифестация ипритной интоксикации, напротив, нарастала и достигала максимальной выраженности. При оценке содержания липополисахарида в сыворотке крови установлено его повышение на третьи и четвертые сутки интоксикации. **Заключение.** Результаты проведенных исследований с учетом предлагаемой их интерпретации позволяют выделить следующую этапность патологических изменений, происходящих при крайне тяжелом течении ипритной интоксикации у кроликов: первые сутки — активация миелоидной фагоцитарной системы и гиперфагоцитоз; вторые сутки — системный воспалительный и компенсаторный противовоспалительный ответ; третьи–четвертые сутки — «иммунный паралич», усиление кишечной бактериальной транслокации, истощение эндотоксин-связывающей системы и «эндотоксиновая агрессия».

Ключевые слова: сернистый иприт, иммунодефицит, сепсис, липополисахарид, бактериальная транслокация, антиэндотоксиновый иммунитет, эндотоксин-связывающая система, sCD14, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин.

Abstract

Introduction. Sulfur mustard (SM) is an important chemical warfare agent. Lack of antidote and pathogenetic means in the arsenal of modern medicine for the treatment of SM poisoning requires further studies on the pathogenesis and development of protective medical devices and treatment schemes. **The aim** is to assess the features of immune response and intestinal bacterial translocation during SM intoxication.

Materials and methods. The experiments were performed with Chinchilla male rabbits. SM was injected to laboratory animals intramuscularly at a dose of 63 mg/kg, amounting to 1.0 LD84. The test materials presented by blood samples collected by cardiac puncture and from the lateral ear vein. Cardiac blood was used to produce serum and subsequently to determine the level of the sepsis-associated humoral factors (lipopolysaccharide, sCD14, procalcitonin, tumor necrosis factor α , interleukins 6 and 10) by using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** In

the peripheral blood of rabbits there were found changes characterized by decreased total leukocyte count, a development of lymphocytopenia and monocytopenia, as well as two-phase granulocyte count dynamics. The blood leukocyte formula showed the most significant changes related to three cell subsets: segmentonuclear neutrophils, lymphocytes and plasmocytes. The analysis of blood serum for assessing level of the sepsis-associated humoral factors showed that the earliest pathobiochemical change was related to higher sCD14. On day 2 post-exposure, a simultaneous increase in the levels of tumor necrosis factor α , interleukins 6 and 10 was reported. The cytokine level was decreasing to baseline range starting from day 3 onwards, whereas the clinical manifestation of SM intoxication was increasing and reaching the maximum magnitude. The analysis of blood serum for lipopolysaccharide level showed its increase on day 3 and 4 post-exposure.

Conclusion. The study data in the context of the proposed interpretation, allow to highlight the following phasing of pathological changes during an extremely severe SM intoxication: day 1 - myeloid phagocytic system activation and hyperphagocytosis; day 2 - systemic inflammatory and compensatory anti-

inflammatory response syndromes; days 3-4 - «immune paralysis», intensified bacterial translocation, depletion of the endotoxin-binding system and «endotoxin aggression».

Keywords: sulfur mustard, immune deficiency, sepsis, lipopolysaccharide, bacterial translocation, antiendotoxin immunity, endotoxin-binding blood system, sCD14, tumor necrosis factor α , interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin.

1 **1 Введение**

2 Сернистый иприт (далее — иприт) относят к высокотоксичным
3 отравляющим веществам кожно-нарывного действия (везиканты). Впервые он
4 был синтезирован более двухсот лет назад — в 1822 году, а первое его
5 применение в качестве боевого поражающего агента предпринято на полях
6 Первой мировой войны в 1917 году [13, 38]. С тех пор токсикант широко
7 использовали в различных вооруженных конфликтах и войнах XX и
8 XXI веков. В настоящее время применение иприта, равно как и других
9 высокотоксичных веществ, имеющих военное значение, наиболее вероятно по
10 сценарию химического терроризма и представляет не мнимую угрозу [46]. В
11 связи с этим подчеркнем, что существующие подходы к оказанию
12 медицинской помощи пораженным ипритом в целом предусматривают
13 введение симптоматических лекарственных средств, а патогенетическая
14 терапия построена преимущественно на принципах интенсивной терапии
15 критических для жизни состояний. Средства специфической (антидотной и
16 патогенетической) терапии поражений везикантом, обладающие высокой
17 эффективностью, в арсенале современной медицины отсутствуют. Всё
18 сказанное выше обосновывает необходимость дальнейшего изучения
19 патогенеза отравлений ипритом и разработки на основе полученных знаний
20 медицинских средств защиты и схем терапии.

21 Хорошо известно, что вследствие своих алкилирующих свойств иприт
22 обладает чрезвычайно высокой иммунотоксичностью и способен вызывать
23 иммунодефицитные состояния [8]. Следует отметить, что цитостатические
24 противоопухолевые средства, имеющие принципиально сходный с ипритом
25 механизм действия, также угнетают иммунную систему и с высокой частотой
26 способствуют появлению сепсиса и септических осложнений у
27 онкологических пациентов при химиотерапии [36]. Помимо этого, результаты
28 собственных исследований позволяют утверждать, что в динамике ипритной
29 интоксикации возникают нарушения энтерального, в том числе иммунного,

30 гомеостаза, имеющие важное пато- и танатогенетическое значение [20, 21].
31 Наконец, нами получены данные, свидетельствующие о выраженных
32 микроэкологических нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при
33 моделировании резорбтивных эффектов токсиканта (материалы в печати).
34 Рассмотрение перечисленных выше данных в комплексе позволило
35 сформулировать гипотезу, согласно которой токсическое действие иприта
36 вследствие формирования критического иммунодефицита на локальном
37 (ЖКТ) и системном уровнях, а также усиления кишечной бактериальной
38 транслокации, может приводить к возникновению сепсиса и септических
39 осложнений.

40 Таким образом, целью проведения исследования стало изучение
41 особенностей иммунного реагирования и кишечной бактериальной
42 транслокации при интоксикации ипритом.

43 **Материалы и методы.** На этапе планирования эксперимента рабочая
44 гипотеза о формировании сепсиса и септических осложнений при ипритной
45 интоксикации предопределила используемые в исследовании вид животных,
46 дозу токсиканта и оцениваемые показатели отклика биологической модели.

47 При выборе вида лабораторных животных было учтено мнение
48 авторитетного в области сепсиса и системного воспаления французского
49 исследователя Ж. Кавайона, что наиболее часто используемые при
50 проведении экспериментальных медико-биологических исследований виды
51 животных — мыши и крысы — не адекватны для моделирования сепсиса [10].
52 В связи с этим в качестве биологических объектов были выбраны кролики. В
53 работе использовали 22 кролика-самца породы Шиншилла массой 2,5–3 кг,
54 полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). При работе
55 с животными соблюдали требования «Международных рекомендаций
56 (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с
57 использованием животных» (1985 год), «Европейской конвенции о защите
58 позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных

59 научных целях» (ЕСТ № 123 от 18 марта 1986 года), «Правил проведения
60 работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к
61 приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года № 775),
62 закона Российской Федерации «О ветеринарии» от 14 мая 1993 года № 4979-1
63 (редакция от 19 октября 2023 года). Перед началом эксперимента
64 выдерживали акклиматизационный период (карантин) в течение не менее
65 14 сут. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария,
66 без ограничения доступа к гранулированному корму и воде.

67 Иприт вводили внутримышечно, в качестве растворителя использовали
68 диметилсульфоксид, содержание которого в рабочих растворах составляло
69 4 %. Выбор для проведения исследования дозы иприта (63 мг/кг), составившей
70 по результатам проведённых нами ранее токсикологических экспериментов
71 1,0 ЛД₈₄, был обусловлен следующей логикой. Известно, что при тяжелом
72 сепсисе летальность составляет 26–40%, а при септическом шоке — 50–85%
73 [1]. Учитывая, что иприт относят к отравляющим веществам смертельного
74 действия, при проведении эксперимента моделировали клиническую
75 ситуацию, условно близкую по уровню летальности к септическому шоку.

76 За сутки до введения токсиканта у кроликов отбирали материал для
77 определения фоновых значений оцениваемых показателей, после введения
78 иприта их динамику оценивали ежедневно в течение 4 сут.

79 Материалом для исследования была выбрана кровь, полученная из
80 краевой ушной вены и при кардиальной пункции. При выполнении процедур
81 по забору крови строго соблюдали правила асептики. В периферической крови
82 определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов,
83 а также лейкоцитарную формулу. Кардиальную кровь использовали для
84 получения сыворотки и последующего определения содержания в ней сепсис-
85 ассоциированных гуморальных факторов: липополисахарид (ЛПС),
86 растворимая форма рецептора CD14 (sCD14), прокальцитонин (ПКТ), фактор
87 некроза опухоли α (TNF α), интерлейкины 6 (IL-6) и 10 (IL-10).

88 Анализ лейкоцитарного профиля проводили на ветеринарном
89 анализаторе Mythic 18 (производитель Orphee, Швейцария).

90 Лейкоцитарную формулу оценивали при микроскопии мазков,
91 окрашенных по Май-Грюнвальду, в счётной камере Горяева.

92 Содержание сепсис-ассоциированных гуморальных факторов
93 осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Забор
94 кардиальной крови для приготовления сыворотки проводили в пробирки с
95 активатором свертывания крови, выдерживали при комнатной температуре
96 30 мин, затем центрифугировали в течение 15 мин на скорости 3000 об/мин.
97 Полученную сыворотку аликвотировали, подвергали немедленному
98 замораживанию при -20°C и хранили при этой температуре до проведения
99 исследования. Содержание оцениваемых показателей проводили в
100 соответствии с протоколами производителей используемых тест-систем для
101 ИФА:

102 производства Cusabio Biotech Co., Ltd. (КНР):

103 - Rabbit Tumor Necrosis Factor α (TNF α) ELISA Kit (каталожный № CSB-
104 E06998Rb), диапазон измеряемых значений — 78–5000 пг/мл,
105 чувствительность — 19,5 пг/мл;

106 - Rabbit Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit (каталожный № CSB-E06903Rb),
107 диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 пг/мл, чувствительность —
108 3,9 пг/мл;

109 - Rabbit Interleukin 10 (IL-10) ELISA Kit (каталожный № CSB-E06897Rb),
110 диапазон измеряемых значений — 31,2–2000 пг/мл, чувствительность —
111 7,8 пг/мл;

112 - Rabbit Procalcitonin (PCT) ELISA Kit (каталожный № CSB-E12875Rb),
113 диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 пг/мл, чувствительность —
114 3,9 пг/мл;

115 производства Puda Scientific Co., Ltd (КНР):

116 - Rabbit soluble CD14 (sCD14) ELISA Kit (каталожный № PD-Rb8082E),
117 диапазон измеряемых значений — 10–800 пг/мл, чувствительность — 1 пг/мл;
118 - Rabbit Lipopolysaccharides (LPS) ELISA Kit (каталожный № PD-
119 Rb8086E), диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 нг/мл,
120 чувствительность — 5 нг/мл.

121 При статистическом анализе количественных признаков вычисляли
122 основные дескриптивные характеристики: среднее значение, стандартное
123 отклонение, медиану и интерквартильный размах. Гипотезу о нормальности
124 распределений проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова
125 с поправкой Лиллиефорса [34].

126 Сравнение оцениваемых показателей у кроликов при ипритной
127 интоксикации проводили с фоновыми показателями методом однофакторного
128 дисперсионного анализа по смешанной модели, включающего в себя
129 межгрупповые и внутригрупповые переменные, с последующим
130 апостериорным анализом по методу Даннета. Для уменьшения вероятности
131 ошибочного отклонения нулевой гипотезы при нарушении условия
132 сферичности выполняли поправку статистики F-критерия по методу
133 Гринхауса-Гейсера [35]. Для каждой из величин данные приведены в формате
134 Me [Q1; Q3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

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

137 Статистический анализ полученных данных проводили с помощью
138 GraphPad Prism 10.1.0 (GraphPad Software, США).

139 **Результаты.** Приступая к изложению результатов, полученных при
140 проведении исследования, дадим краткую характеристику наблюдаемых у
141 кроликов клинических проявлений в динамике ипритной интоксикации. Сразу
142 после введения везиканта у большинства животных отклонений в поведении
143 не выявляли, тогда как у некоторых из них регистрировали замирание и
144 адинамию, в редких случаях — кратковременные судороги. Начиная с первых

145 суток у кроликов наблюдали уменьшение потребления корма, переходящее в
146 анорексию. Наиболее яркую манифестацию симптомов ипритной
147 интоксикации (адинамия, заторможенность, анорексия) у лабораторных
148 животных регистрировали на третьи и четвертые сутки, а к пятым —
149 большинство кроликов (20 из 22) погибало.

150 *Динамика количества лейкоцитов и их популяций в периферической*
151 *крови.* В таблице 1 представлены данные, описывающие динамику
152 лейкоцитарного профиля периферической крови кроликов при ипритной
153 интоксикации. Установлено, что изменения общего количества лейкоцитов и
154 их основных популяций, исследованные с помощью гематологического
155 анализатора, состоят в:

- 156 - лейкопении, которую наблюдали начиная со вторых суток;
- 157 - снижении количества лимфоцитов в 3,5 раза в первые сутки, которое
158 сохранялось на этом уровне весь последующий период наблюдения;
- 159 - двухфазной динамике количества гранулоцитов — после
160 кратковременного abortивного подъема в первые сутки наблюдали их
161 снижение, начиная со вторых суток;
- 162 - моноцитопении в течение всего периода наблюдения. Отметим, что в
163 фоновых пробах моноциты в количестве $0,1 \times 10^9/\text{л}$ были обнаружены у
164 подавляющего большинства (у 19 из 22) кроликов, тогда как при ипритной
165 интоксикации клетки данного типа, напротив, определяли лишь у единичных
166 животных.

167 *Динамика изменения показателей лейкоцитарной формулы*
168 *периферической крови.* Результаты анализа фоновых проб периферической
169 крови кроликов показали характерный для данного вида животных
170 преимущественно лимфоцитарный профиль лейкоцитарной формулы
171 (табл. 2). Основу клеточной популяции лейкоцитов в процентном выражении
172 составили лимфоциты (74,0 %) и сегментоядерные нейтрофилы (23,5 %).

173 Отличительной особенностью лейкоцитарной формулы крови кроликов
174 были единичные визуально идентифицируемые эозинофилы, базофилы и
175 моноциты в фоновых пробах, а также в пробах, полученных после введения
176 иприта.

177 Исследование процентного соотношения различных видов лейкоцитов в
178 капиллярной крови при ипритной интоксикации показало наиболее
179 существенные изменения в отношении клеток трех популяций:
180 сегментоядерные нейтрофилы (СЯН), лимфоциты и плазмоциты (табл. 2).

181 Увеличение процента (абортивный подъем) зрелых СЯН наблюдали на
182 первые и вторые сутки после введения иприта, причем на первые сутки
183 увеличение было более чем трехкратным. На пике интоксикации показатель
184 соответствовал фоновым значениям.

185 В отличии от СЯН относительное количество лимфоцитов в ранние
186 сроки ипритной интоксикации спадало, при этом на первые сутки
187 регистрировали трехкратное снижение. В более поздние сроки (третьи и
188 четвертые сутки) показатель не отличался от фоновых значений.

189 Единственной популяцией клеток в лейкоцитарной формуле, которая
190 демонстрировала увеличение в динамике интоксикации в течение всего
191 периода наблюдения, были плазмоциты. Отдельно подчеркнем, что в фоновых
192 пробах лабораторных животных клетки данного типа не были обнаружены ни
193 у одного из лабораторных животных, на первые сутки плазмоциты
194 визуализировали более чем у половины кроликов (у 12 из 19), во вторые — у
195 подавляющего большинства (у 18 из 19), а в третьи и четвертые — у всех
196 животных.

197 *Динамика содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов*
198 *в сыворотке крови.* При исследовании содержания оцениваемых показателей
199 различные их уровни были обнаружены у всех животных как в фоновых
200 пробах, так и в пробах, отобранных в течение всего периода наблюдения после
201 введения иприта.

202 Полученные результаты, представленные в таблице 3, демонстрируют,
203 что среди всех оцениваемых гуморальных факторов наиболее ранним (спустя
204 сутки после введения токсиканта) патобиохимическим событием было
205 повышение в 1,6 раза ($p < 0,0001$) содержания sCD14. Примечательно, что в
206 последующий период наблюдения начиная со вторых суток его содержание
207 вновь соответствовало фоновым значениям. На вторые сутки ипритной
208 интоксикации регистрировали одновременное увеличение содержания
209 провоспалительных (TNF α и IL-6) и противовоспалительного (IL-10)
210 цитокинов в 1,5 ($p < 0,004$), 1,8 ($p < 0,003$) и 1,7 ($p < 0,003$) раза,
211 соответственно. Отметим, что в дальнейшем содержание перечисленных
212 цитокинов, начиная с третьих суток, снижалось до уровня фоновых значений,
213 тогда как клиническая манифестация ипритной интоксикации, напротив,
214 нарастала и достигала максимальной выраженности.

215 При оценке в сыворотке крови уровня ЛПС, одно из классических
216 биомаркеров бактериальной транслокации (БТ), установлено повышение его
217 содержания на третьи и четвертые сутки интоксикации, тогда как уровень
218 специфического биохимического маркера сепсиса ПКТ существенно не
219 возрастал в течение всего периода наблюдения за лабораторными животными.

220 **Обсуждение результатов.** Иммунная система и системы клеточного
221 обновления костного мозга организма крайне чувствительны к
222 цитостатическим и генотоксическим эффектам иприта [8]. В связи с этим
223 обнаруженные в настоящей работе лейко-, лимфо- и гранулоцитопения, а
224 также снижение относительного количества лимфоцитов в лейкоцитарной
225 формуле периферической крови мы расцениваем как результат прямого
226 иммунотоксического действия везиканта.

227 Рассматривая формирование лимфоцитопении в ранние сроки ипритной
228 интоксикации, отметим, что высокая чувствительность лимфоцитов к
229 некоторым видам воздействия, например проникающей радиации, хорошо
230 известна [4, 7]. Постлучевую гибель лимфоцитарных клеток регистрируют в

231 ранние сроки после воздействия радиации в относительно небольших дозах
232 (1–2 Гр). Высокая чувствительность иммунной системы, в частности
233 лимфоцитов, представляющих одну из ключевых популяций
234 иммунокомпетентных клеток, которые детерминируют иммунный статус
235 организма, к токсическому действию иприта, позволяет утверждать, что для
236 описания ипритной интоксикации патогенетически обосновано применение
237 терминов иммуносупрессия, а также ее наиболее тяжелой клинической формы
238 «иммунный паралич», который соответствует состоянию полной
239 ареактивности иммунной системы. Вообще, термин «иммунный паралич» и в
240 отечественной, и в зарубежной литературе используют преимущественно в
241 контексте исследований, посвященных сепсису и его осложнениям [9, 19]. В
242 пользу констатации феномена «иммунного паралича», формирующегося в
243 условиях критической лейкопении, также свидетельствует обнаруженная при
244 ипритной интоксикации у кроликов «нормализация» сывороточных
245 концентраций TNF α , IL-6 и IL-10 на пике клинических проявлений
246 отравления. В связи с этим обстоятельством примечательно, что именно
247 ареактивность вследствие иммуносупрессии и «иммунный паралич»
248 рассматривают в качестве основных причин летальности во вторую фазу
249 септического процесса, для которой характерно формирование и
250 доминирование синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа
251 (СКПО), сменяющего синдром системного воспалительного ответа (ССВО)
252 [3, 22, 39]. Кроме того, отсутствие повышения относительного количества
253 палочкоядерных и юных форм нейтрофилов в лейкоцитарной формуле после
254 введения иприта кроликам может говорить не столько об отсутствии
255 признаков тяжелого течения инфекционного или воспалительного процессов,
256 сколько о неспособности иммунной системы адекватно реагировать на
257 вызванные везиكانтом нарушения иммунного гомеостаза.

258 Помимо обнаруженных признаков иммуносупрессии и «иммунного
259 паралича» при ипритной интоксикации у кроликов обратим внимание на уже

260 упомянутые провоспалительные эффекты везиканта (повышение
261 сывороточных концентраций TNF α и IL-6 на вторые сутки наблюдения).
262 Говоря в целом, способность иприта индуцировать синтез различного типа
263 клетками провоспалительных цитокинов продемонстрирован в большом
264 количестве *in vitro* и *in vivo* исследований [18, 29, 31, 40, 41, 42, 43, 48]. Данную
265 особенность токсического действия везиканта связывают с его прямыми
266 цитотоксическими эффектами — алкилированием нуклеофильных сайтов
267 широкого спектра биологических макромолекул (нуклеиновые кислоты,
268 белки, липиды и др.). В результате этого возникают различные продукты
269 первичной альтерации, которые выступают в качестве мощных флогогенных
270 стимулов.

271 Остановимся на интерпретации полученных данных о динамике одной
272 их наиболее важных с позиции формирования воспаления популяции
273 лейкоцитов — моноцитов. Вполне вероятно, что наблюдаемая при
274 воздействии иприта моноцитопения может быть результатом экстравазации
275 моноцитов из сосудистого русла, направленной на элиминацию в тканях
276 поврежденных или погибших в результате цитотоксического действия иприта
277 клеток [18]. Миграция моноцитов в данном случае координирована теми же
278 стимулами (различные факторы адгезии и хемотаксиса), которые участвуют в
279 миграции других воспалительных клеток, например нейтрофилов. В пользу
280 высказанного мнения может свидетельствовать обнаружение моноцитопении
281 в ранние сроки отравления ипритом, когда алкилирующие эффекты везиканта
282 и, соответственно, клеточные и тканевые повреждения, наиболее вероятны.

283 Существующие в настоящее время представления позволяют говорить о
284 связи активности моноцитов с уровнем sCD14 в системном кровотоке.
285 Некоторые авторы интерпретируют повышение sCD14 исключительно как
286 маркер моноцитарной активации, индуцированной ЛПС [24]. Существуют
287 данные, показывающие, что количество мембранных mCD14 (один из
288 основных источников sCD14 в организме) на поверхности моноцитов

289 наибольшее среди клеток периферической крови человека [30]. Вместе с тем,
290 рассматривая динамику наблюдаемых изменений в лейкоцитарной формуле
291 крови и динамику sCD14 следует предположить, что повышение его
292 сывороточных концентраций при ипритной интоксикации ассоциировано не
293 только с активностью моноцитов, но и нейтрофилов. Оба типа клеток одними
294 из первых реагируют на тканевое повреждение, инициируют врожденный
295 иммунный ответ организма и обуславливают значительный вклад в
296 продукцию суммарного пула sCD14 в системном кровотоке [28]. С учетом
297 общего происхождения от миелоидного ростка крови они представляют собой
298 единую миелоидную фагоцитарную систему, а полноценный иммунный ответ
299 возможен только при условии их кооперативного взаимодействия [6, 44, 45].
300 В пользу высказанного предположения может также указывать совпадение
301 абортивного подъема относительного количества СЯН в лейкоцитарной
302 формуле периферической крови с повышением сывороточных концентраций
303 sCD14 в первые сутки и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6) — на
304 вторые сутки. В поддержку озвученного мнения, кроме того, говорят данные
305 Хасановой Г. Р. и соавт., установившие корреляционную связь между
306 количеством лейкоцитов, уровнем sCD14 и TNF α в крови у больных ВИЧ-
307 инфекцией [23].

308 Однако не все полученные в настоящей работе данные можно
309 рационально объяснить с позиции иммуно- и цитотоксичности везиканта.
310 Полноценная их интерпретация требует расширения существующих научных
311 представлений о патогенезе ипритной интоксикации. Для этого обратимся к
312 феномену БТ, концепциям «эндотоксиновой агрессии» и
313 антиэндотоксинового иммунитета (эндотоксин-связывающая система).

314 Под кишечной БТ в настоящее время понимают прохождение
315 жизнеспособных бактерий, их компонентов, токсинов и метаболитов через
316 слизистую оболочку кишечника в экстраинтестинальные органы и ткани
317 организма (мезентеральные лимфатические узлы, печень, селезенку, лимфу,

318 кровотока и др.) [16]. БТ как патологическому феномену способствуют три
319 группы факторов: снижение местной (общей) иммунной реактивности
320 организма, несостоятельность барьерной функции покровного эпителия и
321 дисбиоз [32]. Учитывая характер токсических эффектов и притока на
322 энтеральный гомеостаз, теоретически усиление кишечной БТ может быть
323 патогенетическим звеном и притной интоксикации.

324 Значительную часть биологических эффектов при БТ объясняют
325 действием ЛПС (эндотоксин) грамотрицательных бактерий. Известно, что
326 ЛПС приводит к дифференцированной экспрессии более 150 генов,
327 большинство из которых выполняют важную роль в воспалительном ответе, и
328 активации практически всех адаптивных (иммунной, эндокринной, нервной и
329 др.) систем организма [33, 37]. Связывание ЛПС клетками организма
330 (гранулоциты, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты и др.) с одной стороны
331 индуцирует формирование комплекса защитных реакций, а с другой —
332 продукцию провоспалительных цитокинов и цитокин-опосредованную
333 деструкцию различных органов и тканей, что вызывает патологическое
334 состояние, именуемое «эндотоксиновой агрессией» [15, 25, 27]. Данное
335 состояние в настоящее время считают универсальным фактором патогенеза
336 различных заболеваний человека и животных.

337 Согласно предложенной отечественными учеными концепции
338 антиэндотоксинового иммунитета, направленного на гомеостазирование
339 уровня ЛПС в организме, полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) играют
340 важную роль в процессах захвата, транспорта и элиминации эндотоксина [2, 6,
341 14, 26]. Установлено, что клиренс ЛПС нейтрофилами может быть
342 осуществлен посредством Ig G, фиксированных на мембранных Fc-
343 рецепторах [11]. Так, практически у всех здоровых людей в периферической
344 крови обнаруживают ПМЯЛ (около 3,5 % всей популяции клеток),
345 связывающие ЛПС при помощи Fc-опосредованного механизма [12]. Таким
346 образом, снижение эндотоксин-связывающего потенциала нейтрофилов,

347 обусловленное критическим уменьшением их количества вследствие миело- и
348 иммунотоксического эффектов везиканта, может быть важным звеном
349 дисрегуляции гомеостаза ЛПС в организме при ипритной интоксикации.

350 В связи с полученными данными, указывающими на нарастание в
351 течение всего периода ипритной интоксикации у лабораторных животных
352 относительного количества плазмоцитов в лейкоцитарной формуле и
353 повышение содержания ЛПС в сыворотке крови на третьи и четвертые сутки
354 наблюдения, упомянем, что ЛПС является классическим митогеном и
355 способен вызывать неспецифическую поликлональную В-лимфоцитарную
356 активацию. При этом происходит пролиферация и дифференцировка клеток в
357 зрелые плазмоциты, составляющие основу гуморального иммунитета [5].
358 Указанное свойство ЛПС используют в иммунологической диагностике при
359 постановке реакции бласттрансформации. Продукция антиэндотоксиновых
360 антител плазмоцитами в физиологических условиях представляет собой
361 важный компонент гуморального звена эндотоксин-связывающей системы
362 (ЭСС) организма [2, 11]. Следовательно, нарастание в течение ипритной
363 интоксикации относительного количества плазмоцитов в лейкоцитарной
364 формуле можно расценивать как защитно-компенсаторную реакцию,
365 направленную на гомеостазирование содержания ЛПС во внутренней среде
366 организма.

367 В свете рассматриваемой «эндотоксиновой агрессии» также
368 подчеркнем, что повышение уровня сывороточных концентраций sCD14,
369 TNF α и IL-6, регистрируемое после введения везиканта, в определенной мере
370 может быть обусловлено не только цитотоксическим действием везиканта, но
371 и провоспалительными эффектами ЛПС, поступающим в избыточном
372 количестве в циркуляторное русло вследствие барьерной дисфункции
373 кишечника. Касаясь sCD14, существует мнение, что данный гуморальный
374 фактор, обладая высокой аффинностью к ЛПС и конкурируя за связывание с
375 mCD14, может ограничивать биологические эффекты эндотоксина [6].

376 Подводя итог обсуждению полученных результатов, можно
377 констатировать, что резорбтивные эффекты иприта индуцируют усиление БТ
378 из кишечника, представляющего собой естественный резервуар колоссального
379 количества микроорганизмов в организме млекопитающих, и приводят к
380 «эндотоксиновой агрессии», которая последовательно проходит через этапы
381 компенсации и декомпенсации ЭСС. Особенность наблюдаемых изменений
382 состоит в том, что усиление БТ и «эндотоксиновая агрессия» протекают на
383 фоне «иммунного паралича».

384 Учитывая, что существенные изменения содержания специфического
385 маркера сепсиса ПКТ при ипритной интоксикации не были установлены,
386 формально утверждать о наличии сепсиса нельзя. Однако в последние годы
387 опубликованы работы, подвергающие сомнению информативность ПКТ как
388 маркера инфекционных осложнений и сепсиса, например при тяжелой травме
389 [17, 47]. Поэтому диагностическая ценность ПКТ в отношении сепсиса не
390 абсолютна и при различных нозологических формах она может существенно
391 варьировать. Следовательно, предположить определенные общие элементы
392 патогенеза ипритной интоксикации и сепсиса вполне допустимо.

393 **Заключение.** Результаты проведенных исследований с учетом
394 предлагаемой их интерпретации позволяют выделить следующую этапность
395 патологических изменений, происходящих на системном уровне при крайне
396 тяжелом течении ипритной интоксикации у кроликов:

397 1 сут — активация миелоидной фагоцитарной системы и
398 гиперфагоцитоз (повышение количества гранулоцитов и увеличение
399 процентного содержания СЯН в лейкоцитарной формуле периферической
400 крови, повышение уровня sCD14 в сыворотке крови);

401 2 сут — системный воспалительный и компенсаторный
402 противовоспалительный ответ (повышение содержания TNF α , IL-6 и IL-10 в
403 сыворотке крови);

404 3–4 сут — «иммунный паралич» («нормализация» уровней TNF α , IL-6 и
405 IL-10 в сыворотке крови при явном ухудшении клинического состояния
406 лабораторных животных), усиление кишечной БТ, истощение ЭСС и
407 «эндотоксиновая агрессия» (повышение содержания ЛПС).

408 Таким образом, фармакологическую коррекцию иммунных нарушений
409 и усиления БТ необходимо рассматривать важнейшими направлениями
410 патогенетической терапии резорбтивных форм поражения ипритом.
411 Эффективность предлагаемых медикаментозных подходов предстоит
412 оценить.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1 — Лейкоцитарный профиль периферической крови кроликов при ипритной интоксикации

Table 1 — Peripheral blood leukocyte profile of rabbits with SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
Лейкоциты Leukocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	7,1 [4,5; 8,9]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	5,8 [4,7; 7,8]	> 0,99
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	1,5 [1,0; 3,1]	0,0004
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	0,8 [0,3; 1,1]	< 0,0001
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	0,7 [0,3; 1,6]	< 0,0001
Лимфоциты Lymphocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	3,9 [3,0; 4,9]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	1,1 [0,4; 1,3]	< 0,0001
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	1,1 [0,5; 2,1]	0,0002
3 сут (n = 10)	1,5 [1,0; 1,7]	0,049

3 days (n = 10)		
4 сут (n = 8)	1,0 [0,8; 1,5]	0,002
4 days (n = 8)		
Гранулоциты Granulocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	3,0 [1,9; 4,4]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	5,5 [4,0; 6,5]	0,045
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	1,0 [0,4; 2,0]	0,04
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	0,9 [0,4; 1,2]	0,03
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	0,6 [0,5; 0,6]	0,01
Моноциты Monocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	0,1 [0,1; 0,1]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	0 [0; 0]	0,001
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	0 [0; 0]	0,0001
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	0 [0; 0]	0,01
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	0 [0; 0,2]	0,01
Примечание — * — в сравнении с фоновыми показателями		

Notes — * — compared to background indicators

Таблица 2 — Динамика изменения показателей лейкоцитарной формулы периферической крови кроликов при ипритной интоксикации

Table 2 — Dynamics of changes in peripheral blood leukocyte formula of rabbits during SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
Миелоциты Myelocytes		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	0 [0; 1,0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	1,0 [0; 1,0]	0,54
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	0 [0; 1,0]	0,75
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	0 [0; 0,3]	0,95
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	0 [0; 1,0]	0,77
Метамиелоциты Metamyelocytes		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	0 [0; 1,0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	0	0,99
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	0 [0; 1,0]	0,6

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	0	0,62
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	0	0,98
Палочкоядерные нейтрофилы Band neutrophils		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	1,5 [0; 2,0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	1,0 [0; 2,0]	0,99
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	2,0 [1,0; 3,0]	0,32
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	0 [0; 1,0]	0,09
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	1,0 [0; 2,0]	0,78
СЯН Segmented neutrophils		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	23,5 [21,0; 31,8]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	77,0 [65,0; 82,0]	< 0,0001
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	45,0 [28,0; 67,0]	0,0009
3 сут (n = 18)	18,5 [13,8; 33,5]	0,95

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
3 days (n = 18)		
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	20,0 [13,0; 26,0]	0,38
Лимфоциты Lymphocytes		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	74,0 [64,3; 78,0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	26,0 [14,0; 34,0]	< 0,0001
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	46,0 [24,0; 63,0]	0,0001
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	68,5 [58,0; 74,5]	0,47
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	66,0 [63,0; 70,0]	0,06
Плазмоциты Plasmocytes		
Фон (n = 4) Background (n = 4)	0 [0; 0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	1,0 [0; 2,0]	0,0003
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	3,0 [2,0; 6,0]	< 0,0001
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	9,0 [7,0; 12,0]	< 0,0001

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	12,0 [11,0; 16,0]	< 0,0001
Примечание — * — в сравнении с фоновыми показателями Notes — * — compared to background indicators		

Таблица 3 — Динамика содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов в сыворотке крови кроликов при ипритной интоксикации

Table 3 — Sepsis-associated humoral factors dynamics in the blood serum of rabbits during SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
sCD14, пг/мл sCD14, pg/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	82,0 [65,5; 95,0]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	136,0 [130,3; 156,0]	< 0,0001
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	78,0 [64,5; 111,8]	0,93
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	65,0 [56,0; 99,0]	0,97
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	79,0 [66,0; 92,0]	0,99
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	140,0 [114,3; 154,3]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	134,0 [81,0; 163,0]	> 0,99
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	209,5 [144,5; 286,3]	0,004
3 сут (n = 10)	169,0 [130,0; 213,0]	0,6

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
3 days (n = 10)		
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	148,0 [125,5; 172,5]	> 0,99
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	8,0 [5,1; 11,2]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	6,6 [3,3; 10,7]	> 0,99
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	14,5 [11,7; 26,1]	0,003
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	10,4 [7,3; 18,7]	> 0,99
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	11,4 [7,3; 15,1]	0,31
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	20,6 [16,7; 23,7]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	20,3 [17,2; 29,2]	> 0,99
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	34,6 [25,7; 40,5]	0,003
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	27,8 [19,0; 32,5]	0,62

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Уровень значимости, <i>p</i> * Significance level, <i>p</i> *
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	25,5 [16,5; 30,5]	0,32
ЛПС, нг/мл LPS, ng/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	47,6 [45,3; 50,6]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	50,2 [50,0; 54,5]	0,24
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	49,4 [47,0; 102,3]	0,69
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	84,0 [56,1; 163,4]	0,002
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	79,8 [68,2; 184,3]	0,001
ПКТ, пг/мл PCT, pg/mL		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	15,8 [10,5; 23,5]	—
1 сут (n = 18) 1 day (n = 18)	12,9 [9,4; 17,5]	> 0,99
2 сут (n = 13) 2 days (n = 13)	16,8 [8,0; 17,7]	> 0,99
3 сут (n = 10) 3 days (n = 10)	13,7 [10,0; 23,1]	> 0,99
4 сут (n = 8)	12,7 [5,3; 18,6]	0,79

Срок наблюдения (количество животных)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	Уровень значимости, <i>p</i> *
Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10 ⁹ /L	Significance level, <i>p</i> *
4 days (n = 8)		
Примечание — * — в сравнении с фоновыми показателями		
Notes — * — compared to background indicators		

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сидоров Сергей Павлович, кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела, ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Россия, Санкт-Петербург;

адрес: 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4;

телефон: 8(911)272-52-99;

e-mail: sidorovsp@gmail.com

Sidorov Sergey Pavlovich, Cand. Sc. (Medicine), Head of research department, State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg;

address: 195043, Saint-Petersburg, ul. Lesoparkovaya, 4;

telephone: 8(911)272-52-99;

e-mail: sidorovsp@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Сергеев Анатолий Андреевич, к.б.н., старший научный сотрудник;

Sergeev A.A., Cand. Sc. (Biology), senior researcher;

Жаковко Екатерина Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник;

Zhakovko E.B., Cand. Sc. (Biology), senior researcher;

Чепур Сергей Викторович, д.м.н., профессор, начальник института;

Chepur S.V., M.D., professor, head of Institute;

Кузьмин Андрей Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник;

Kuzmin A.A., M.D., head researcher;

Шефер Тимур Васильевич, д.м.н., начальник управления;

Shefer T.V., M.D., head of scientific research office;

Алексеева Александра Сергеевна, научный сотрудник;

Alekseeva A.S., researcher.

Блок 3. Метаданные статьи

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ
И СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ
ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

DYNAMICS OF ALTERATIONS IN WHITE BLOOD AND SEPSIS-
ASSOCIATED HUMORAL FACTORS DURING SULFUR MUSTARD
INTOXICATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

FEATURES OF AN IMMUNE RESPONSE

Ключевые слова: сернистый иприт, иммунодефицит, сепсис, липополисахарид, бактериальная транслокация, антиэндотоксиновый иммунитет, эндотоксин-связывающая система, sCD14, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин.

Keywords: sulfur mustard, immune deficiency, sepsis, lipopolysaccharide, bacterial translocation, antiendotoxin immunity, endotoxin-binding blood system, sCD14, tumor necrosis factor α , interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 15,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 0.

27.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Алиев С.А., Алиев Э.С., Гумматов А.Ф. Сепсис: старые догмы и эволюция представлений // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 1. С. 132–136.	Aliev S.A., Aliev E.S., Hummatov A.F. Sepsis: old dogmas and the evolution of conception. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 132-136.	https://www.pirogov-vestnik.ru/numbers/detail.php?ID=821&LANG=RU [doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023]
2	Аполлонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходед В.Г. Эндотоксин-связывающие системы крови // Журнал микробиологии,	Apollonin A.V., Yakovlev M.Yu., Rudik A.A., Lihoded V.G. Endotoxin-binding blood systems. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii	-

	эпидемиологии и иммунобиологии. 1990. № 11. С. 100–106.	[Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology], 1990, no. 11. pp. 100-106.	
3	Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // Вестник интенсивной терапии. 2010. № 4. С. 3–8.	Beloborodov V.B. Immunopathology of severe sepsis and its management. Vestn. Intensivnoy Terapii, 2010, no. 4, pp. 3-8.	https://www.critical.ru/actual/IT/hard_sepsis.htm ; https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19831550
4	Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций. Пер. с англ.: А. Г. Сverdlov и др. М.: Атомиздат, 1971. 320 с.	Bond V., Flidner T., Arshambo D. Radiation death of mammals. Kinetics violation of cell populations. Trans. from Eng.: A.G. Sverdlov et al. Moscow: Atomizdat, 1971. 320 p.	-

5	<p>Васильев В.С. Липополисахариды в процессе иммуногенеза: тенденции научного поиска и итоги изучения в условиях инфекционной патологии // Журнал ГрГМУ. 2014. Т. 1, № 45. С. 98-103.</p>	<p>Vasilyev V.S. Lipopolysaccharides during immunogenesis: scientific search trends and results in the study of infectious diseases. Journal GrSMU, 2015, vol. 1, no. 45, pp. 98-103.</p>	<p>http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/199</p>
6	<p>Грачев С.В., Прохоренко И.Р., Зубова С.В. и др. Молекулярные механизмы взаимодействия эндотоксинов с клетками-мишенями // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 256 с.</p>	<p>Grachev S.V., Prokhorenko I.R., Zubova S.V. et al. Molecular mechanisms of endotoxins interaction with target cells. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2012. 256 p.</p>	-
7	<p>Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Евдокимов В.И., Салухов В.В., Тимошевский А.А.</p>	<p>Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Evdokimov V.I., Saluhov V.V., Timoshevskii A.A.</p>	<p>https://nrcerm.ru/files/book/radiacmed_2.pdf</p>

	Радиационная медицина: учебное пособие, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России. СПб: Политехника-сервис. 2013. Ч. 2: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. 156 с.	Radiation medicine: textbook. All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. SPb, Politekhniko-servis, 2013, P. 2, Klinika, profilaktika i lechenie radiacionnyh porazhenii [Clinic, prevention and treatment of radiation injuries]. 156 p.	
8	Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: Издательство СВИБХБ, 2007. 420 с.	Zabrodskii P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics. Saratov: Izdatelstvo SVIBHB, 2007. 420 p.	https://www.researchgate.net/publication/310947617_Zabrodskii_P_F_Mandyc_V_G_Immunotoksikologia_ksenobiotikov_-_Saratov_Izdavo_SVIBHB_2007_-_420_s_-_ISBN_978-5-91272-254-7

			[doi:10.13140/RG.2.2.17869.64483]
9	Иванов Ф.В. Современная тактика диагностики и лечения сепсиса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 24–30.	Ivanov F.V. Modern tactics of diagnosis and treatment of sepsis (review). Journal of New Medical Technologies, 2023, no. 2, pp. 24-30.	https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-taktika-diagnostiki-i-lecheniya-sepsisa-obzor-literatury [doi:10.24412/1609-2163-2023-2-24-30]
10	Кавайон Ж. Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор). Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 3. С. 46-53.	Cavaillon J. New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» (Review). General Reanimatology, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 46-53.	https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-46-53
11	Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры	Likhoded V.G., Bondarenko V.M. Antiendotoxin immunity in the regulation of Escherichia intestinal	-

	кишечника. М.: Медицина, 2007. 216 с.	microflora number. Moscow: Medicine, 2007. 216 p.	
12	Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии //Архив патологии. 1996. №2. с.8-13.	Lihoded V.G, Yushchuk N.D, Yakovlev M.Yu. The role of gram-negative bacteria endotoxin in infectious and non-infectious pathology. Arhiv patologii [Pathology archive], 1996, no. 2, pp.8-13.	-
13	Лос К. Синтетические яды: Пер. с нем. М.: Иностр. Лит, 1963. 260 с.	Los K. Synthetic poisons. Trans. from Germ. Moscow: Inostr. Lit, 1963, 260 p.	-
14	Пермяков Н.К., Аниховская И.А., Лиходед В.Г. и др. Иммуноморфологическая оценка резервов связывания эндотоксина	Permyakov N.K., Anihovskaya I.A., Lihoded V.G. i dr. Immunomorphological assessment of endotoxin binding reserves by polymorphonuclear leukocytes.	-

	<p>полиморфноядерными лейкоцитами // Архив патологии. 1995. С. 2,4-7.</p>	<p>Arhiv patologii [Pathology archive], 1995, pp. 2,4-7.</p>	
15	<p>Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // Архив патологии. 1989. Т.51, №5. С. 4-6.</p>	<p>Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu., Galankin V.N. Endotoxin and the polymorphonuclear leukocyte system. Arhiv patologii [Pathology archive], 1989, vol. 51, no. 5, pp. 4-6.</p>	
16	<p>Подопригора Г.И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. №6. С. 26-33.</p>	<p>Podoprigora G.I. Microbiotic factor influencing the mononuclear phagocyte system development. Annals of the Russian academy of medical sciences, 2013, vol. 68, no. 6. pp. 26-33.</p>	<p>https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/175 [doi: 10.15690/vramn.v68i6.670]</p>
17	<p>Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е.</p>	<p>Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E.</p>	<p>https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-1-46-53</p>

	Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 1. С. 46-53.	Clinical and diagnostic value of procalcitonin levels in victims of severe concomitant injury. Messenger of anesthesiology and resuscitation, 2015, T. 12, no. 1, pp. 46-53.	
18	Саватеев А.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз и воспаление в патогенезе интоксикации ипритом. В кн.: Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания / Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: Элби-СПб, 2010. С. 273–289.	Savateev A.V., Stosman K.I., Savateeva-Lyubimova T.N. Apoptosis and inflammation in hyperite intoxication pathogenesis. In: Toxicology Institute works admitted to 75th anniversary till foundation. Ed. by prof. S.P. Nechiporenko. St. Petersburg: Elbi-SPb Publ., 2010. P. 273–289.	
19	Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-	Sepsis at the beginning of the 20th century. Classification, clinical	https://www.volgmed.ru/upload/files/2013-3/17547-

	<p>диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра. 2006. 176 с.</p>	<p>diagnostic concept and treatment. Pathoanatomical diagnosis: A practical guide / Ed. by V.S. Savelev, B.R. Gelfand. — Moscow: Litterra, 2006. 176 p.</p>	<p>sepsis_v_nachale_xxi_veka_ras hi_2004.pdf</p>
20	<p>Сидоров С.П., Булка К.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимиров О.О., Кузьмин А.А., Жаковко Е.Б., Сергеев А.А. Структурные изменения тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом // Медлайн.ру. 2023. Т. 24, статья 36. С. 473–487.</p>	<p>Sidorov S.P., Bulka K.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Kuzmin A.A., Zhakovko E.B., Sergeev A.A. Structural changes in the small intestine when modeling of sulfur mustard inhalation injury. Medline.ru, 2023, vol. 24, art 36, pp. 473–487.</p>	<p>http://www.medline.ru/public/article/tom24/art36.html</p>
21	<p>Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимиров О.О., Кузьмин А.А., Жаковко Е.Б., Сергеев А.А. Структурные изменения тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом // Медлайн.ру. 2023. Т. 24, статья 36. С. 473–487.</p>	<p>Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Kuzmin A.A., Zhakovko E.B., Sergeev A.A. Structural changes in the small intestine when modeling of sulfur mustard inhalation injury. Medline.ru, 2023, vol. 24, art 36, pp. 473–487.</p>	<p>http://vestnikural.ru/article/morfofunkcionalnye-izmeneniya-</p>

	<p>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.</p>	<p>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. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki [Bulletin of the Ural Medical Academic Science], 2022, vol. 19, no. 2, pp. 142-162.</p>	<p>jeludochno-kishechnogo-trakta-pri-intoksikacii-sernistym-ipritom [doi: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162]</p>
22	<p>Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11. №4. С. 18-21.</p>	<p>Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A. Sepsis and apoptosis. Genes & Cells, 2016, Vol. 11, no. 4, pp. 18-21.</p>	<p>https://genescells.ru/2313-1829/article/view/120562 doi: https://doi.org/10.23868/gc120562</p>

23	Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Нагимова Ф.И. Значение уровня растворимого рецептора CD14 для прогноза прогрессирования ВИЧ- инфекции // Практическая медицина. 2014. Т. 78, №2.	Khasanova G.R., Anokhin V.A., Nagimova F.I. Value of soluble CD14 for prognosis of progression of HIV-infection. Practical medicine, 2014, vol. 78, no. 2, pp. 110-114.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ znachenie-urovnya- rastvorimogo-retseptora-cd14- dlya-prognoza- progressirovaniya-vich-infektsii
24	Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупницкий Е.М. Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у вич- инфицированных потребителей опиатов. Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 1. С. 47-54.	Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M. Levels of plasma soluble CD14 in HIV-infected opiate users. Journal Infectology, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 47-54.	https://doi.org/10.22625/2072- 6732-2018-10-1-47-54
25	Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия — эндотоксиновая	Yakovlev M.Yu. Intestinal lipopolysaccharide: systemic endotoxinemia - endotoxin	

	агрессия — SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюллетень ВНИЦ РАМН. 2005. №6. С. 91–96.	aggression - SIR-syndrome and multi-organ failure as links in one chain. Bulletin VNTs RAMN, 2005, no. 6, pp. 91-96.	
26	Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М.: Наука. 2021. 184 с.	Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxemia. Moscow: Nauka. 2021. 184 p.	https://www.patolog.ru/sites/default/files/see_gomeo_i_obshchaya_pat_yakovlev_2021.pdf
27	Яковлев, М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. 2003. Т. 23, № 1. С. 31–40.	Yakovlev M.Yu. “Endotoxin aggression” as a pre-disease or a universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. Uspekhi sovremennoj Biologii [Advances in modern biology], 2003, no. 1, pp. 31–40.	
28	Akira, S., Takeda, K. & Kaisho, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity.	-	https://doi.org/10.1038/90609

	Nat Immunol 2, 2001, Vol. 2, no 8. pp. 675–680.		
29	Anand T., Vijayaraghavan R., Bansal I. & Bhattacharya B.K. Role of inflammatory cytokines and DNA damage repair proteins in sulfur mustard exposed mice liver. Toxicology Mechanisms and Methods, 2009, vol. 19, no. 5, pp. 356–362.	-	https://doi.org/10.1080/15376510902903766
30	Antal-Szalmas P., Strijp J.A., Weersink A.J., Verhoef J., Van Kessel K.P. Quantitation of surface CD14 on human monocytes and neutrophils. J Leukoc Biol, 1997, Vol. 61, no. 6, pp. 721–728.	-	https://doi.org/10.1002/jlb.61.6.721
31	Arroyo C.M., Schafer R.J., Kurt E.M., Broomfield C.A., Carmichael A.J.	-	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09603271990180010

	Response of normal human keratinocytes to sulfur mustard (HD): cytokine release using a non-enzymatic detachment procedure. Human & Experimental Toxicology, 1999, vol. 18, no. 1, pp. 1-11.		1 [doi:10.1177/096032719901800101]
32	Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Adv. Exp. Med. Biol., 1999, Vol. 473, pp. 11–30.	-	https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)88906-4
33	Calvano S., Xiao W., Richards D. et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. Nature, 2005, Vol. 437, pp. 1032–1037.	-	https://doi.org/10.1038/nature03985
34	Dallal G.E. & Wilkinson L. An analytic approximation to the distribution of Lilliefors' test for normality. Am. Stat., 1986, Vol. 40, no. 4, pp. 294–296.	-	https://doi.org/10.1080/00031305.1986.10475419

35	Geisser S., Greenhouse S.W. An extension of Box's result on the use of F distribution in multivariate analysis. Ann. Math. Stat, 1958, Vol. 29, no. 3, pp. 885–891.	-	doi: 10.1214/aoms/1177706545
36	Gudiol C., Albasanz-Puig A., Cuervo G., Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. Front. Med. (Lausanne), 2021, Vol. 8, article 636547.	-	doi: 10.3389/fmed.2021.636547
37	Guha M., Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. Cell Signal, 2001, Vol. 13, no. 2, pp. 85–94.	-	doi:10.1016/s0898-6568(00)00149-2

38	Gupta R.C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. 3rd. Edition, Academic Press, 2020, 1284 p.	-	https://www.researchgate.net/publication/276848217_Handbook_Of_Toxicology_Of_Chemical_Warfare_Agents [10.1016/B978-0-12-374484-5.X0001-6].
39	Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. N. Engl. J. Med, 2003, Vol. 348, no. 2, pp. 138–150.	-	https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra021333 [doi:10.1056/nejmra021333; 10.1002/abio.370040210]
40	Malaviya R., Sunil V.R., Venosa A., Vayas K.N., Businaro R., Heck D.E., Laskin J.D., Laskin D.L. Macrophages and inflammatory mediators in pulmonary injury induced by mustard vesicants. Ann. N. Y. Acad. Sci, 2016, Vol. 1374, no. 1, pp. 168–175.	-	https://doi.org/10.1111/nyas.13123

41	Mishra N.C., Rir-sima-ah J., March T. et al. Sulfur mustard induces immune sensitization in hairless guinea pigs. <i>Int. Immunopharmacol</i> , 2010, Vol. 10, no. 2, pp. 193–199.	-	doi:10.1016/j.intimp.2009.10.015
42	Ricketts K.M., Santai C.T., France J.A., Graziosi A.M., Doyel T.D., Gazaway M.Y., Casillas R.P. Inflammatory cytokine response in sulfur mustard-exposed mouse skin. <i>J. Appl. Toxicol</i> , 2000, Vol. 20, № S1, pp. S73–S76.	-	doi: 10.1002/1099-1263(200012)20:1+<::aid-jat685>3.0.co;2-h.
43	Sabourin C.L.K., Danne M.M., Buxton K.L., Casillas R.P., Schlager J.J. Cytokine, chemokine, and matrix metalloproteinase response after sulfur mustard injury to weanling pig skin. <i>J.</i>	-	doi: 10.1002/jbt.10050.

	Biochem. Molecular. Toxicology, 2002, Vol. 16, no. 6, pp. 263–272.		
44	Silva M.T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. J. Leukoc.Biol., 2010, Vol. 87, no. 1, pp. 93–106.	-	https://doi.org/10.1189/jlb.0809549
45	Silva M.T., Correia-Neves M. Neutrophils and macrophages: the main partners of phagocyte cell systems. Front. Immunol., 2012, Vol. 3, article 174.	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00174
46	Wattana M., Bey T. Mustard Gas or Sulfur Mustard: An Old Chemical Agent as a New Terrorist Threat.	-	doi: 10.1017/s1049023x0000649x .

	Prehosp. Disaster Med., 2009, Vol. 24, no. 1, pp. 19–31.		
47	Zelzer S., Aigner R.M., Khoschorur G., Hofer H.P., Schaur R.J. & Foldes-Papp Z. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in surgery patients with infections and multiple trauma. Open Pathol. J., 2009, Vol. 3, pp. 124–130.		doi: 10.2174/187437570090301012 4
48	Zhang X., Mei Y., Wang T., Liu F., Jiang N., Zhou W., Zhang Y. Early oxidative stress, DNA damage and inflammation resulting from subcutaneous injection of sulfur mustard into mice. Environ. Toxicol. Pharmacol., 2017, Vol. 55, pp. 68–73.		https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.06.016