10.15789/2220-7619-DOA-17786

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.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

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.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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 $ЛД_{84}$. 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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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-

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

1 **Введение**

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

При выборе вида лабораторных животных было учтено мнение авторитетного в области сепсиса и системного воспаления французского исследователя Ж. Кавайона, что наиболее часто используемые при проведении экспериментальных медико-биологических исследований виды животных — мыши и крысы — не адекватны для моделирования сепсиса [10]. В связи с этим в качестве биологических объектов были выбраны кролики. В работе использовали 22 кролика-самца породы Шиншилла массой 2,5–3 кг, полученных из питомника «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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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). Перед началом эксперимента выдерживали акклиматизационный период (карантин) в течение не менее 14 сут. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария, без ограничения доступа к гранулированному корму и воде.

Иприт вводили внутримышечно, в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид, содержание которого в рабочих растворах составляло 4 %. Выбор для проведения исследования дозы иприта (63 мг/кг), составившей по результатам проведённых нами ранее токсикологических экспериментов 1,0 $ЛД_{84}$, был обусловлен следующей логикой. Известно, что при тяжелом сепсисе летальность составляет 26–40%, а при септическом шоке — 50–85% [1]. Учитывая, что иприт относят к отравляющим веществам смертельного действия, при проведении эксперимента моделировали клиническую ситуацию, условно близкую по уровню летальности к септическому шоку.

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

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

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

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

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

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

производства Puda Scientific Co., Ltd (КНР):

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

- Rabbit soluble CD14 (sCD14) ELISA Kit (каталожный № PD-Rb8082E), диапазон измеряемых значений — 10–800 пг/мл, чувствительность — 1 пг/мл;

- Rabbit Lipopolysaccharides (LPS) ELISA Kit (каталожный № PD-Rb8086E), диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 нг/мл, чувствительность — 5 нг/мл.

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

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

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

- лейкопении, которую наблюдали начиная со вторых суток;
- снижении количества лимфоцитов в 3,5 раза в первые сутки, которое сохранялось на этом уровне весь последующий период наблюдения;
- двухфазной динамике количества гранулоцитов — после кратковременного абортивного подъема в первые сутки наблюдали их снижение, начиная со вторых суток;
- моноцитопении в течение всего периода наблюдения. Отметим, что в фоновых пробах моноциты в количестве $0{,}1\times10^9$/л были обнаружены у подавляющего большинства (у 19 из 22) кроликов, тогда как при ипритной интоксикации клетки данного типа, напротив, определяли лишь у единичных животных.

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

кровоток и др.) [16]. БТ как патологическому феномену способствуют три группы факторов: снижение местной (общей) иммунной реактивности организма, несостоятельность барьерной функции покровного эпителия и дисбиоз [32]. Учитывая характер токсических эффектов иприта на энтеральный гомеостаз, теоретически усиление кишечной БТ может быть патогенетическим звеном ипритной интоксикации.

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

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

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

2 сут — системный воспалительный и компенсаторный противовоспалительный ответ (повышение содержания TNFα, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови);

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

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

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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, *p** Significance level, *p**
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**

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

3 days (n = 10)		
4 сут (n = 8) 4 days (n = 8)	1,0 [0,8; 1,5]	**0,002**
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		

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Notes — * — compared to background indicators

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

Table 2 — Dynamics of alterations in peripheral blood leukocyte formula of rabbits during sulfur mustard intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
Миелоциты Myelocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	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 = 22) Background (n = 22)	0 [0; 1,0]	—
1 сут (n = 19) 1 day (n = 19)	0	0,99

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
2 сут (n = 19) 2 days (n = 19)	0 [0; 1,0]	0,6
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 = 22) Background (n = 22)	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 = 22) Background (n = 22)	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)	45,0 [28,0; 67,0]	**0,0009**

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
2 days (n = 19)		
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	18,5 [13,8; 33,5]	0,95
4 сут (n = 15) 4 days (n = 15)	20,0 [13,0; 26,0]	0,38
Лимфоциты Lymphocytes		
Фон (n = 22) Background (n = 22)	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 = 22) Background (n = 22)	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**

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
3 сут (n = 18) 3 days (n = 18)	9,0 [7,0; 12,0]	**< 0,0001**
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		

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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, *p** Significance level, *p**
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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	Me [Q1; Q3], 10^9/л Me [Q1; Q3], 10^9/L	Уровень значимости, *p** Significance level, *p**
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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

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;

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 15,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 0.

27.09.2024

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

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	-

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

	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. Свердлов 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.	-

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

5	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.	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.	http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/199
6	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.	Grachev S.V., Prokhorenko I.R., Zubova S.V. et al. Molecular mechanisms of endotoxins interaction with target cells. Moscow: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2012. 256 p.	-
7	Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Евдокимов В.И., Салухов В.В., Тимошевский А.А.	Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Evdokimov V.I., Saluhov V.V., Timoshevskiĭ A.A.	https://nrcerm.ru/files/book/radiacmed_2.pdf

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

	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, Politekhnika-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_Zabrodskij_P_F_Mandyc_V_G_Immunotoksikologia_ksenobiotikov_-_Saratov_Izd-vo_SVIBHB_2007_-_420_s_-_ISBN_978-5-91272-254-7

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

			[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	-

10.15789/2220-7619-DOA-17786

	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.	-

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-DOA-17786

	полиморфноядерными лейкоцитами // Архив патологии. 1995. С. 2,4-7.	Arhiv patologii [Pathology archive], 1995, pp. 2,4-7.	
15	Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // Архив патологии. 1989. Т.51, №5. С. 4-6.	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.	-
16	Подопригора Г.И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. №6. С. 26-33.	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.	https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/175 [doi: 10.15690/vramn.v68i6.670]
17	Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е.	Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E.	https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-1-46-53

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

	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. Apoptozis and inflammation in yperite 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/uploads/files/2013-3/17547-

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

	диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра. 2006. 176 с.	diagnostic concept and treatment. Pathoanatomical diagnosis: A practical guide / Ed. by V.S. Savelev, B.R. Gelfand. — Moscow: Litterra, 2006. 176 p.	sepsis_v_nachale_xxi_veka_rashi_2004.pdf
20	Сидоров С.П., Булка К.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимирова 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.	Sidorov S.P., Bulka K.A.2, 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.	http://www.medline.ru/public/art/tom24/art36.html
21	Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимирова	Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I.,	http://vestnikural.ru/article/morfofunkcionalnye-izmeneniya-

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

	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.	Volodymyrova O.O., Zhakovko E.B., Kuz`min A.A., Shiryaeva A.I., Bulka K.A. Morphofunctional changes in gastrointestinal tract of rats during sulfur mustard intoxication. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki [Bulletin of the Ural Medical Academic Science], 2022, vol. 19, no. 2, pp. 142-162.	jeludochno-kishechnogo-trakta-pri-intoksikacii-sernistym-ipritom [doi: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162]
22	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.	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.	https://genescells.ru/2313-1829/article/view/120562 doi: https://doi.org/10.23868/gc120562

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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., Крупицкий 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	-

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

	агрессия — SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюллетень ВНЦ 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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

	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

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

	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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

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

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

41	Mishra N.C., Rir-sima-ah J., March T. et al. Sulfur mustard induces immune sensitization in hairless guinea pigs. Int. Immunopharmacol, 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. J. Appl. Toxicol, 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. J.	-	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.

 10.15789/2220-7619-DOA-17786

	Prehosp. Disaster Med., 2009, Vol. 24, no. 1, pp. 19–31.		
47	Zelzer S., Aigner R.M., Khoschsorur 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: 10.2174/1874375700903010124
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

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)