

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

Сидоров С.П.¹, Булка К.А.², Чепур С.В.¹, Алексеева И.И.¹, Владимирова О.О.¹, Кузьмин А.А.¹, Жаковко Е.Б.¹, Сергеев А.А.¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. 195043, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Резюме.

Введение. Вплоть до настоящего времени сернистый иприт сохраняет статус боевого отравляющего вещества, в отношении которого отсутствуют не только обладающие высокой эффективностью антидоты, но и средства патогенетической терапии. Один из наименее изученных аспектов в патогенезе токсического действия иприта — динамика и характер морфофункциональных изменений желудочно-кишечного тракта, которые, по нашему мнению, имеют важное пато- и танатогенетическое значение. Прогресс в этой области знаний позволит совершенствовать систему оказания медицинской помощи пораженным ипритом и повысить ее эффективность. В связи с этим, целью исследования стало изучение структуры тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения ипритом у крыс. **Материалы и методы.** При моделировании ингаляционного поражения ипритом у крыс на 1-е, 3-и и 7-е сут после эндотрахеального введения токсиканта было проведено патоморфологическое исследование, включающее некропсию, макроскопическое исследование органов брюшной полости, гистологический анализ изменений и оценку клеточности эпителиального пласта тощей кишки. **Результаты.** При моделировании ингаляционного поражения ипритом у крыс в слизистой тощей кишки выявлены изменения, которые имеют отчетливую временную и пространственную организацию в пределах системы «крипта-ворсинка». На ранних сроках интоксикации (1 сут) регистрировали уменьшение числа митозов и дефекты расхождения хромосом в энтероцитах крипт, также наблюдали выраженные воспалительно-деструктивные изменения, локализующиеся преимущественно в криптах. На 3-и сут (пик интоксикации) в криптах отмечали восстановление митотической активности, снижение количества визуализируемых бокаловидных клеток и признаки микробной гиперколонизации, тогда как в ворсинках установлено уменьшение количества энтероцитов. На 7 сут интоксикация сопровождалась

нормализацией морфологических изменений. *Заключение.* Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать тонкую кишку в качестве важного органа-мишени резорбтивного действия иприта, а медикаментозные тактики, направленные на коррекцию её морфофункциональных нарушений — перспективными направлениями патогенетической (энтеропротективной) терапии ипритной интоксикации.

Ключевые слова: химический терроризм; сернистый иприт; резорбтивное действие; ингаляционное поражение; желудочно-кишечный тракт

STRUCTURAL CHANGES IN THE SMALL INTESTINE WHEN MODELING OF SULFUR MUSTARD INHALATION INJURY

Sidorov S.P.¹, Bulka K.A.², Chepur S.V.¹, Alekseeva I.I.¹, Vladimirova O.O.¹, Kuzmin A.A.¹, Zhakovko E.B.¹, Sergeev A.A.¹

¹ *State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation. 195043, Russia, Saint Petersburg, Lesoparkovaya st., 4.*

² *Military Medical Academy of S. M. Kirova, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, Saint Petersburg, Lebedeva st., 6*

Summary.

Introduction. Until now, sulfur mustard retains the status of a chemical warfare agent, for which there are not only highly effective antidotes, but also pathogenetic therapies. One of the least studied aspects of the pathogenesis of the toxic effect of sulfur mustard is morphofunctional changes in the gastrointestinal tract, which we believe to be of important pathogenic and thanatogenic importance. Progress in this area of knowledge will make it possible to improve the health-care system for people affected by sulfur mustard and to increase its effectiveness. In this regard, the aim of the study was to study the structure of the small intestine when modeling of sulfur mustard inhalation injury in rats. *Materials and Methods.* Rats were divided into three experimental groups of seven animals each into the 1st, 3rd and 7th days after endotracheal sulfur mustard. A separate group were rats of the control group. In all animals was carried out a pathomorphological study (necropsy, macroscopic examination of the abdominal organs, histological analysis of changes and assessment of the cellularity of the epithelial layer of the mucous membrane of the jejunum). *Results.* When modeling of sulfur mustard inhalation injury in the intestinal mucosa were found changes that have a distinct temporal and spatial organization within the «crypt-villus» system. Early intoxication periods (1 day) recorded a decrease in the number of mitosis and chromosome divergence defects in the enterocytes of the crypt, also observed pronounced inflammatory-destructive changes, locating mainly in the crypts. On the 3rd

day (peak of intoxication) in the crypts the restoration of mitotic activity, a decrease in the number of visualized goblet cells and signs of microbial hypercolonization were noted, while in the villi epithelium cell reduction was established. Normalization of morphological changes was observed on 7th days of intoxication. *Conclusion.* The results of the conducted studies allow to consider the small intestine as an important target organ of the resorptive action of sulfur mustard, and drug therapy aimed at restoring its morphofunctional disorders — promising trends in pathogenetic enteroprotective therapy of sulfur mustard intoxication.

Keywords: chemical terrorism; sulfur mustard; resorptive effect; inhalation injury; gastrointestinal tract

Введение. Несмотря на существующий высокий уровень международного контроля за распространением химического оружия, угроза его применения в современных реалиях не только сохраняется, но и возрастает [1].

Среди всех созданных человеком отравляющих веществ сернистый иприт (далее — иприт) имеет одну из самых долгих историй. Впервые он был синтезирован ровно 200 лет назад — в 1822 году, а первое применение в качестве боевого поражающего агента было предпринято на полях Первой мировой войны в 1917 году [2, 3]. С тех пор иприт широко применялся в различных вооруженных конфликтах и войнах XX и XXI веков, а за последнее десятилетие на Ближнем Востоке зарегистрированы многократные случаи его использования террористическими организациями [4–8]. В течение всего периода изучения ипритной патологии был накоплен огромный фактологический материал. Однако вплоть до настоящего времени иприт — одно из немногих отравляющих веществ, в отношении которого отсутствуют не только обладающие высокой эффективностью антидоты, но и средства патогенетической терапии, а система оказания медицинской помощи пораженным носит сугубо симптоматический характер [9].

Одним из наименее изученных аспектов в патогенезе токсического действия иприта остается патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая, по нашему мнению, имеет важное пато- и танатогенетическое значение [10]. Учитывая, что в условиях реального боевого применения токсиканта наибольшую опасность представляет его поступление через органы дыхания, целью настоящего исследования стало изучение структуры тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения ипритом у крыс.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования были выполнены на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из питомника лабораторных животных РАН «Рапполово» (Ленинградская область). При выполнении экспериментов соблюдали правила гуманного обращения с лабораторными

животными в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС [11].

Ингаляционное поражение ипритом моделировали разработанным ранее способом с использованием микроспреера MicroSprayer® Aerosolizer («Penn-Century Inc.», США, модель IA-1B-R) [12]. Раствор токсиканта готовили на диметилсульфоксиде (ДМСО), содержание которого в конечном рабочем растворе составляло 4 %. Перед проведением процедуры эндотрахеального введения иприта животных наркотизировали зоветилом («Virbac», Франция) внутримышечно в дозе 15 мг/кг, после чего интубировали микроспреером до уровня бифуркации трахеи и вводили раствор токсиканта в дозе 1,0 ЛД₅₀ в объеме 100 мкл на 100 г массы тела крыс. Значение среднелетальной дозы иприта было установлено нами ранее в идентичных экспериментальных условиях и составило $1,37 \pm 0,14$ мг/кг.

Для изучения структуры тонкой кишки крысы были распределены на три опытные группы по семь животных в каждой, соответствующие 1-м, 3-м и 7-м сут после эндотрахеального введения иприта. Отдельную группу составляли крысы группы контроля, которым эндотрахеально вводили 4 % раствор ДМСО (n = 7). Животных выводили из эксперимента с использованием CO₂-бокса для эвтаназии.

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

Для проведения гистологического исследования фрагменты тощей кишки фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Обезвоживание тканей проводили в этиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в парафин. Далее, с помощью микротомы «Leica RM 2235» (Германия) готовили срезы толщиной 3–5 мкм и окрашивали гематоксилином Карazzi и эозином. Для дополнительной визуализации секрета бокаловидных клеток (БВК) использовали альциановый синий, обеспечивающий селективное выявление сульфатированных и карбоксилированных мукополисахаридов и сиаломуцинов. Препараты анализировали при помощи микроскопа «Leica DM 2500» (Германия) с камерой регистрации изображения «Leica DFC». При гистологическом исследовании в эпителиальной выстилке крипт тощей кишки проводили количественную оценку митотической активности и визуализируемых БВК. Подсчёт количества фигур митозов и БВК у каждого животного проводили не менее чем в 10 крипах, имеющих полный продольный профиль (от основания до участков выхода на ворсинку) с просветом. Результаты количественного анализа выражали из расчёта на одну крипту.

Оценку клеточности эпителиального пласта проводили как описано ранее [13]. Методика в данном исполнении, на наш взгляд, в большей степени отражает количество энтероцитов преимущественно в ворсинках.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение величин в сравниваемых вариационных рядах зачастую не соответствовало нормальному, а дисперсии распределений были не равны, для выявления статистических различий между контрольной и опытными группами использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Данна.

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

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

Результаты исследования. При проведении гистологического исследования у всех животных группы контроля наблюдали характерное для здоровых крыс строение тощей кишки (рис. 1).

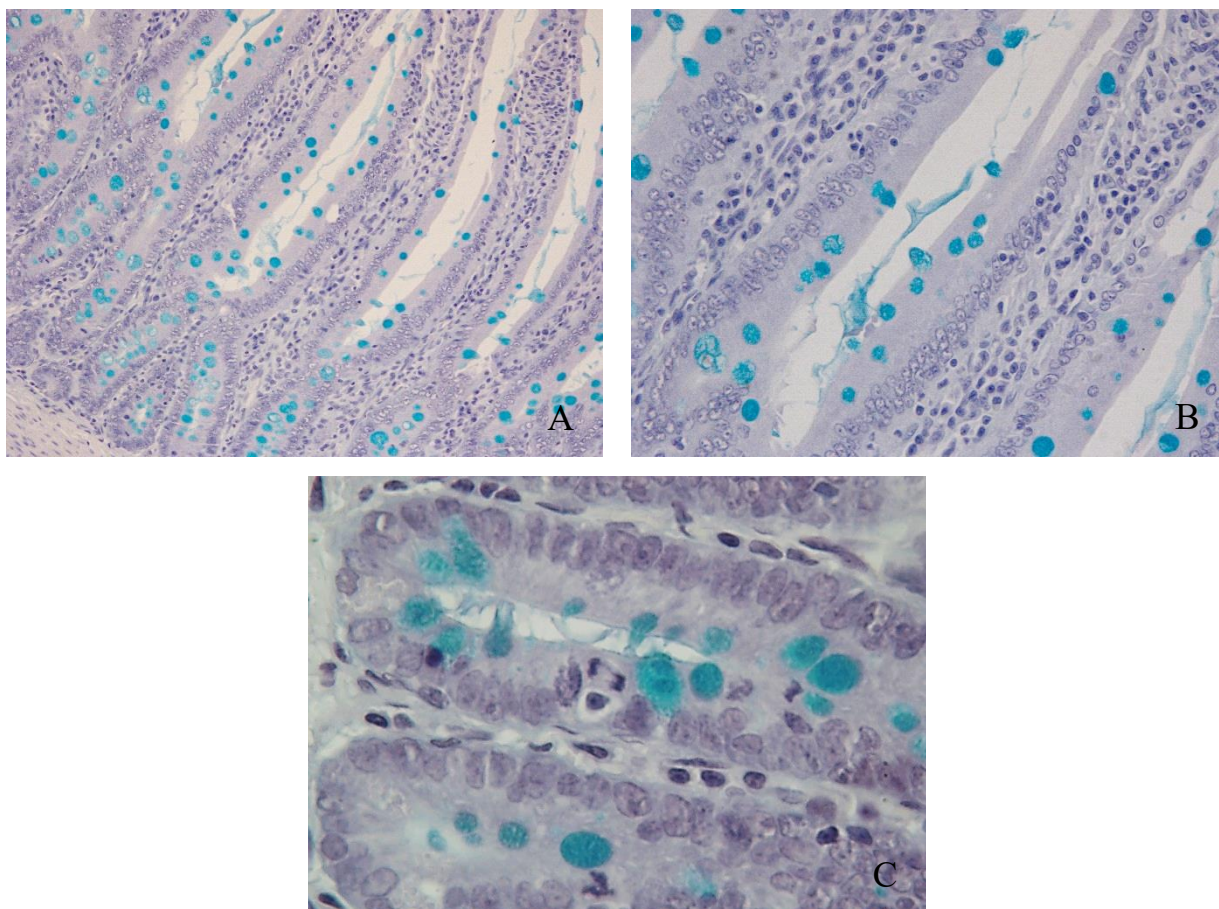
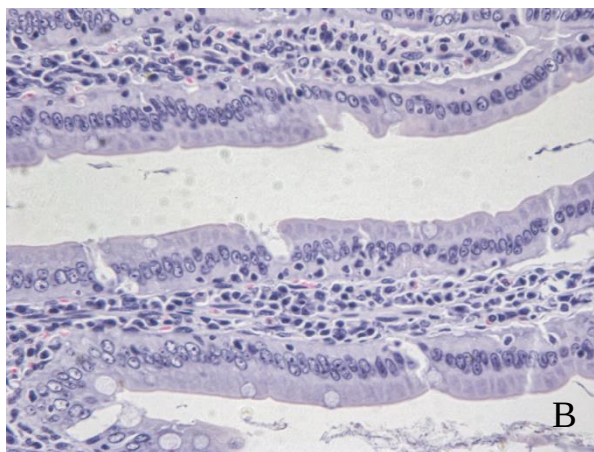
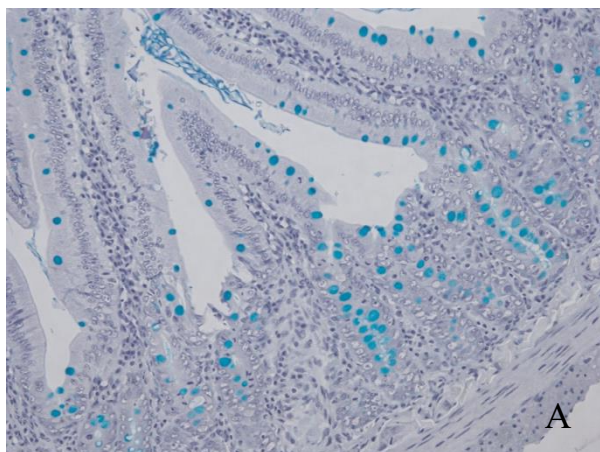


Рисунок 1 - Микропрепараты тощей кишки крыс группы контроля. Окраска: гематоксилин, альциановый синий. А — общий вид слизистой оболочки, $\times 200$, В — ворсинки, $\times 400$, С — крипты, $\times 1000$.

В ворсинках энтероциты цилиндрической формы плотно прилегали друг к другу и характеризовались выраженной оксифильной щёточной каёмкой. Ядра эпителиоцитов были однотипной структуры и содержали мелкодисперсный хроматин с четкими ядрышками. Крипты трубчатой формы имели незначительные просветы и были выстланы крупными призматическими энтероцитами, среди которых выделяли БВК, имеющие характерный морфотип, и располагающиеся в основании крипт клетки Панета, содержащие мелкие эозинофильные гранулы. Большая часть БВК имела значительный объём цитоплазмы, содержащей вакуоли секрета. Наибольшее количество выделяемого БВК секрета определяли в криптах у основания ворсинок и в просветах между ворсинками. Строма ворсинок и крипт содержала небольшое количество клеточного инфильтрата. Эпителий в ворсинках и основании крипт пенетрировали единичные мононуклеары и эозинофильные лейкоциты. Миоциты мышечной оболочки имели равномерную окраску без контрактурных изменений, внутриклеточного и интерстициального отеков. В незначительном количестве визуализировали микробную флору, преимущественно в просветах крипт.



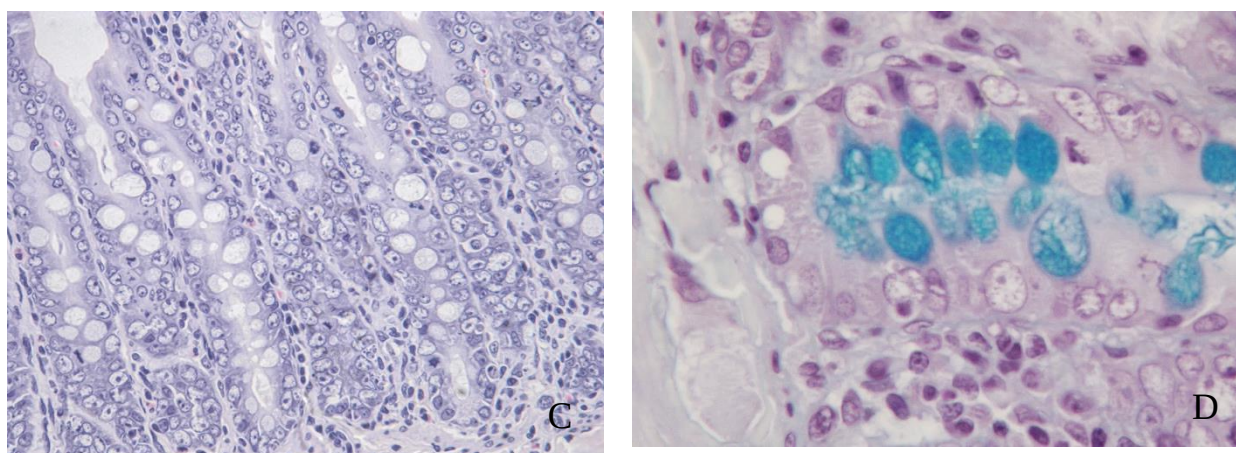


Рис. 2 - Микропрепараты тощей кишки крыс на 1-е сут после эндотрахеального введения иприта. А — общий вид слизистого слоя, $\times 200$, В — ворсинки, $\times 400$, С, D — крипты, $\times 400$, $\times 1000$, соответственно. Окраска: А, D — гематоксилин, альциановый синий; В, С — гематоксилин, эозин.

На 1 сут после эндотрахеального введения иприта крысам наиболее существенные патологические изменения наблюдали в криптах слизистой оболочки. Отмечали снижение их высоты и признаки усиления горизонтальной анизоморфности клеток эпителиального пласта — ядра энтероцитов становились гетероморфными по размерам и форме, доминировали клетки с набухшими округлыми ядрами, иногда с инвагинациями ядерной оболочки (рис. 2).

Таблица

Динамика морфометрических показателей тощей кишки при моделировании ингаляционного поражения ипритом у крыс, Me [Q1; Q3], (n = 7)

Группа животных	Количество митозов, ед.	Количество БВК, ед.	Количество энтероцитов, $\times 10^6/\text{мм}^3$
Контроль	3,8 [3,7; 4,8]	22,1 [17,0; 24,9]	7,4 [6,9; 7,7]
1 сут	1,3 [0,8; 2,0] *	14,6 [14,5; 18,0]	7,0 [5,6; 7,8]
3 сут	5,1 [4,2; 5,7]	5,8 [4,1; 7,3] *	3,8 [3,3; 4,6] *
7 сут	5,0 [4,9; 5,7]	26,5 [26,1; 28,6]	6,1 [5,9; 7,0]
* — различия значимы при сравнении с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Данна ($p \leq 0,01$)			

Во многих энтероцитах наблюдали вакуолизацию ядер и цитоплазмы. Ядрышки были увеличены в размерах, их количество возрастало до четырёх. Фигуры митотического деления, расположенные преимущественно в средней и верхней трети эпителиального пласта, наблюдали почти в каждой крипте, однако их количество было значительно снижено и составляло 34 % от показателей группы контроля (таблица). В некоторых случаях определяли дефекты расхождения хромосом. В основании крипт среди эпителиоцитов наблюдали пенетрирующие эпителиальный пласт макрофаги, содержащие вакуоли с фрагментами клеточного детрита. В строме крипт присутствовали лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги и эозинофилы, среди которых наблюдали клетки с признаками апоптоза (множество мелких гранул гетерохроматина по контуру ядра с потерей четкости ядерной мембраны) и картины активного фагоцитоза детритных фрагментов. Анализ в профилях крипт количества БВК, визуализируемых по наличию секрета, показал отсутствие значимых отличий в сравнении с показателями группы контроля, хотя их количество снижалось на 34 % (таблица).

Большинство БВК содержали увеличенные вакуоли с депонированным секретом и мелкие ядра с плотным, темным хроматином. Часть БВК шаровидной формы с резко уплощенным серповидным ядром теряла связь с базальной мембраной и перемещалась к просвету крипт. Клетки Панета были рыхло заполнены гранулами большого объема.

В ворсинках тощей кишки эпителиоциты сохраняли призматическую форму, характеризовались однородными ядрами и четкой визуализацией щеточной каёмки. БВК содержали умеренного объема вакуоли со слизью. Эпителиальный пласт ворсинок был умеренно пенетрирован лимфоцитами и моноцитами.

Количество энтероцитов в эпителиальном пласте слизистой тощей кишки через сутки после введения токсиканта не отличалось от показателя группы контроля (таблица). Слизистая и мышечная оболочки тощей кишки характеризовалась слабым кровенаполнением сосудов и капилляров.

Морфологическое исследование тощей кишки на 3-и сут после эндотрахеального введения иприта обнаружило признаки репаративной регенерации в криптах: увеличение их высоты и восстановление плотности расположения клеток эпителиального пласта (рис. 3). Ядра большинства энтероцитов содержали крупные гипертрофированные ядрышки в количестве от одного до четырёх, что косвенно указывает на активацию пластического обмена. В криптах, преимущественно в нижней и средней трети, чаще встречали фигуры митозов. Количественный анализ митотической активности в криптах тощей кишки продемонстрировал её восстановление до уровня группы контроля (таблица).

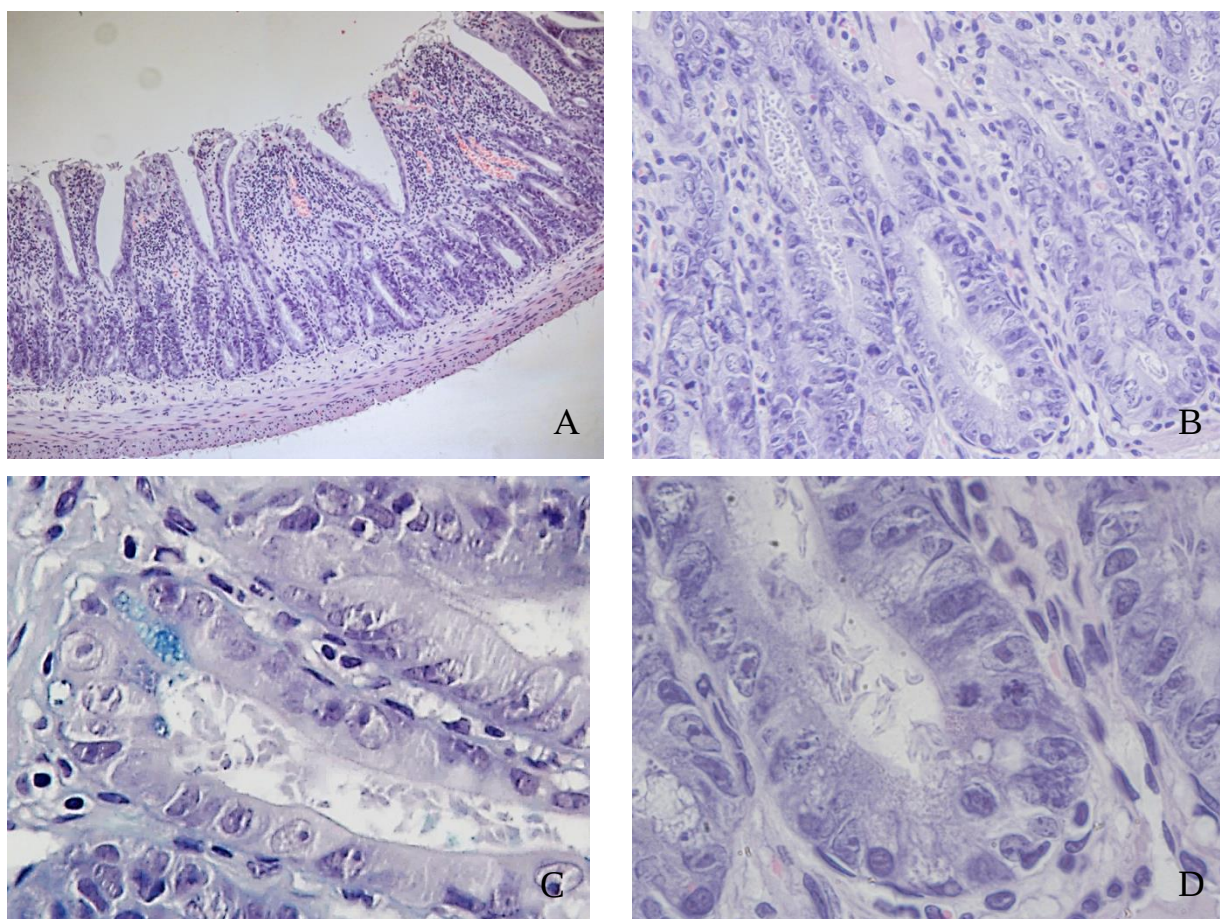


Рис. 3 - Микропрепараты тощей кишки крыс на 3-и сут после эндотрахеального введения иприта. А — общий вид поперечного среза кишки, $\times 100$, В, С, D — крипты, $\times 400$, $\times 1000$, $\times 1000$, соответственно. Окраска: А, В, D — гематоксилин, эозин; С — гематоксилин, альциановый синий

Особенностью структурных изменений в криптах на 3-и сут интоксикации было практически полное отсутствие визуализации макрофагов, содержащих в цитоплазме вакуоли с клеточным детритом. Также наблюдали уменьшение числа клеток инфильтрата соединительной ткани с признаками гибели. Количество визуализируемых при окрашивании альциановым синим БВК снижалось на 74 % (таблица), а большинство среди них содержало небольшое количество секрета. При этом отмечали увеличение размеров ядер БВК и снижение плотности ядерного хроматина. В просветах крипт и в основании ворсинок в большем количестве визуализировали профили микроорганизмов. В соединительной ткани, особенно в основании крипт, появлялись незрелые формы эозинофильных лейкоцитов.

В укороченных ворсинках тощей кишки энтероциты были уплощены, количество их уменьшалось вдвое (табл.). У большинства эпителиоцитов была редуцирована или исчезала щётчатая каёмка, цитоплазма характеризовалась гидропической дистрофией.

В слизистой оболочке тощей кишки, особенно в ворсинках, усиливалось кровенаполнение сосудов и капилляров. Лимфатические сосуды были резко расширены, содержали бледно окрашенную лимфу.

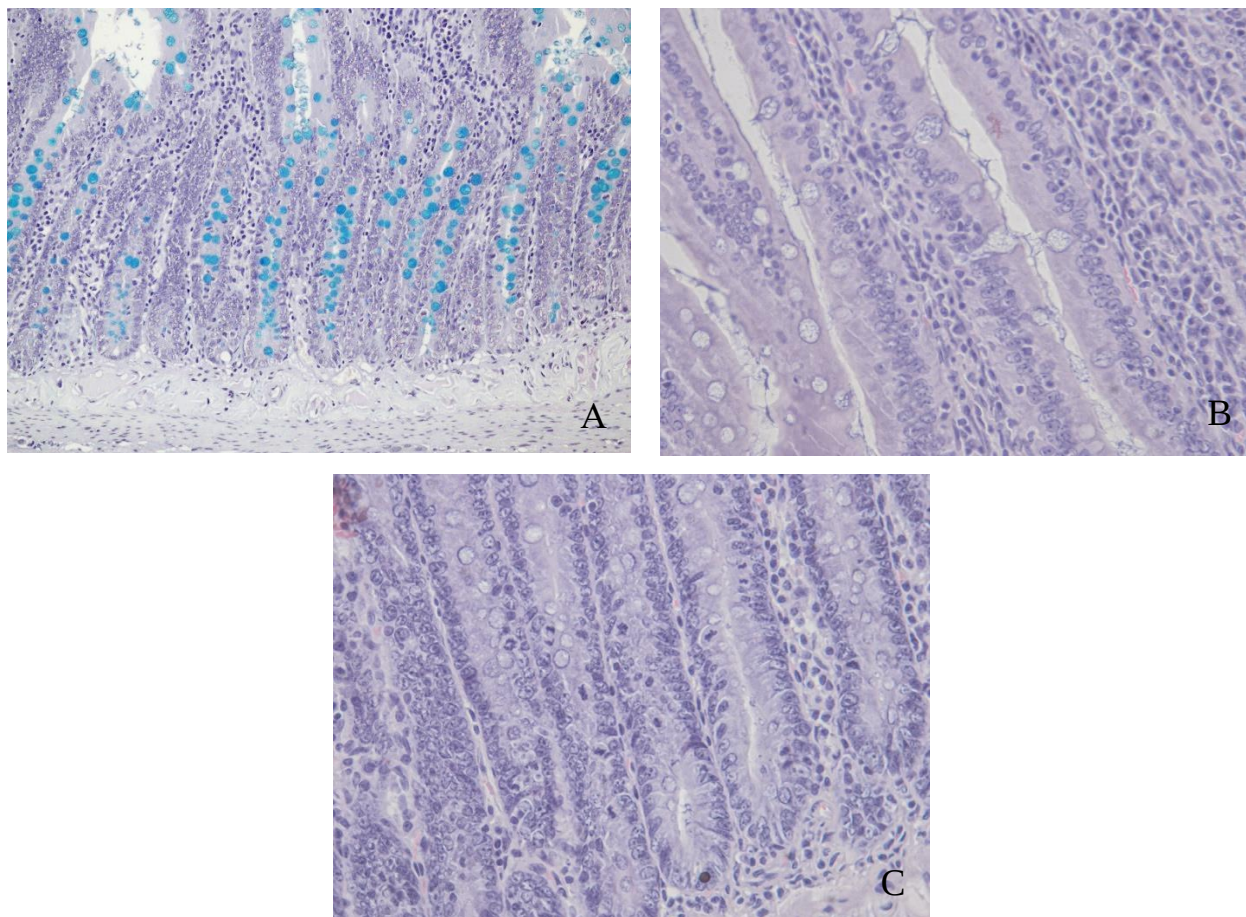


Рис. 4 — Микропрепараты тощей кишки крыс на 7-е сут после эндотрахеального введения иприта. А — общий вид поперечного среза кишки, $\times 200$, В — ворсинки, $\times 400$, С — крипты, $\times 400$. Окраска: А — гематоксилин, альциановый синий, В, С — гематоксилин, эозин.

На 7 сут после эндотрахеального введения иприта отмечали нормализацию высоты крипт и ворсинок тощей кишки (рис. 4). Энтероциты приобретали призматическую форму с одноразмерными ядрами и были расположены плотно друг к другу. Все оцениваемые морфометрические показатели восстанавливались до уровня группы контроля, что свидетельствует о нормализации процессов клеточной дифференцировки и функциональной активности. В просветах крипт было увеличено содержание секрета, а в ворсинках отчетливо визуализировали выброс секрета из БВК в просвет кишки. В сравнении с изменениями, наблюдаемыми на 3 сут интоксикации, регистрировали нормализацию кровоснабжения в виде умеренного кровенаполнения капилляров слизистой тощей кишки.

Обсуждение. Одно из первых подробных описаний патоморфологических изменений, полученных при ипритной интоксикации, было сделано М. W. Ireland в 1926 году [14]. Им

было установлено, что у животных при внутривенном и подкожном введении токсиканта в летальных дозах тонкая кишка — один из органов с наиболее существенными повреждениями. M. W. Ireland описывает их как выраженный катаральный энтерит с некротическими, застойными и отёчными проявлениями, десквамацией эпителия, единичными петехиальными геморрагиями, небольшими эрозиями и мукоидной дистрофией. Перечисленные патоморфологические изменения, по мнению автора, приводят к анорексии, диарее и истощению животных.

По сообщению В. Papirmeister, деструктивные изменения в слизистой тонкой кишки, наблюдаемые при ипритной интоксикации, сопряжены со снижением количества энтероцитов, что приводит к потере жидкости и водно-электролитным нарушениям [15]. В экспериментах на мышах также было продемонстрировано, что перкутанное воздействие близкого по токсическим свойствам азотистого иприта в дозе, приблизительно равной среднелетальной, сопровождается выраженными изменениями структуры слизистой оболочки тонкой кишки (некроз ворсинок, отёк, вакуолизация и гибель энтероцитов) [16]. Кроме того, ранее при изучении острого резорбтивного действия иприта нами было показано формирование синдрома кишечной недостаточности — сочетанного нарушения моторно-эвакуаторной, барьерной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника [10].

Клинические данные, полученные при обследовании пораженных ипритом в годы Первой мировой и Ирано-Иракской войн, также подтверждают гастроэнтерологическую симптоматику у пострадавших [17–20]. Так, А. F. Canelli дает патоморфологическое описание изменений ЖКТ у жертв применения иприта в Первую мировую войну: эрозивно-геморрагический гастродуоденит, катаральный десквамативный энтерит и геморрагический некротический колит [20]. В период ирано-иракской войны, у 62 % иранских военнослужащих, поступивших в госпиталь Имам Реза с подтвержденным диагнозом ипритного поражения, в остром периоде регистрировали тошноту, рвоту, анорексию, диарею, абдоминальные боли, мелену и гематомезис [19].

Полученные нами при моделировании ингаляционного поражения ипритом результаты гистологического исследования тощей кишки принципиально совпадают с описанным ранее экспериментальным и клиническим материалом. Однако, настоящее исследование, выполненное в динамике ипритной интоксикации, позволило установить отчетливую временную и пространственную организацию патологических изменений в пределах системы «крипта-ворсинка» тощей кишки, а также некоторые другие структурные особенности.

На ранних сроках интоксикации (1 сут) наблюдали выраженные воспалительно-деструктивные изменения, локализующиеся преимущественно в криптах. Также регистрировали уменьшение числа митозов и дефекты расхождения хромосом в энтероцитах крипт, что, очевидно, обусловлено характерными для иприта цитостатическими и генотоксическими свойствами.

На 3-и сут интоксикации у животных клинические проявления интоксикации были наиболее интенсивными и сопровождалась диареей. В ворсинках тощей кишки наблюдали уменьшение количества энтероцитов, в то время как митотическая активность в криптах восстанавливалась (таблица). Учитывая, что эпителий кишечника относят к одной из наиболее изученных систем клеточного обновления и тканевого гомеостаза, а, согласно данным литературы, время обновления энтероцитов тощей кишки у крыс составляет 2,2 сут [21, 22], логично предположить, что наблюдаемое снижение количества энтероцитов обусловлено именно цитостатическими эффектами иприта, выявленными на ранних сроках интоксикации. Очевидно, что максимальные выраженные в этот срок наблюдения изменения ворсинок (снижение высоты, уменьшение количества функционирующих энтероцитов, редукция и исчезновение у них щёточной каёмки) обуславливают нарушение барьерной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций тонкой кишки.

Одним из характерных морфологических признаков на 3-и сут ипритной интоксикации также было снижение количества визуализируемых БВК. Важнейшая функция БВК — продукция секреторных муцинов, которые формируют вязко-эластический слой интестинальной слизи и являются важным преэпителиальным компонентом защиты слизистой оболочки кишечника. Кроме того, муцины выполняют и другие гомеостатические функции, участвуя в поддержании постоянства и разнообразия кишечного микробиоценоза [23–25]:

- увлажняют внутреннюю поверхность кишечника, способствуя продвижению и эвакуации химуса;
- участвуют в процессах пристеночного (мембранного) пищеварения;
- служат пищевым субстратом для населяющих кишечник микроорганизмов;
- предотвращают адгезию / колонизацию патогенными бактериями;
- являются резервуаром различных антибактериальных пептидов и белков (дефензины, кателицидин, убиквитин, лизоцим, гистоны, негистоновый белок HMGB1, убиквицидин и др.), синтезируемых в кишечнике и активных в отношении патогенных бактерий.

Снижение секреции интестинальной слизи может приводить к повышению проницаемости энтерогематического барьера, нарушению пристеночного пищеварения и

развитию микрoэкологического дисбаланса в ЖКТ. Очевидно, что наблюдаемая в криптах тощей кишки на 3-и сут ипритной интоксикации микробная гиперколонизация, по крайней мере частично, обусловлена нарушениями синтеза и выброса муцина БВК. По мнению клиницистов, дисбиоз ЖКТ представляет собой весьма частое патологическое состояние, которое отягощает и усугубляет течение основного заболевания, а в некоторых случаях может становиться ведущим звеном патогенеза [26].

Заключение. Нарушения структуры тонкой кишки, выявленные при моделировании у крыс ингаляционного поражения ипритом в дозе 1,0 ЛД₅₀, свидетельствуют о развитии недостаточности барьерной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций тонкой кишки, а также о формировании кишечного микрoэкологического дисбаланса на пике (3-и сут) интоксикации. Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать тонкую кишку в качестве важного органа-мишени резорбтивного действия иприта, а медикаментозные тактики, направленные на коррекцию её морфофункциональных нарушений — перспективными направлениями патогенетической (энтеропротективной) терапии ипритной интоксикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чепур С.В., Чубарь О.В., Юдин М.А. и др. Перспективы развития военной токсикологии: химическая безопасность и противодействие ее угрозам. *Военно-медицинский журнал*. 2020; 341(1): 57–63.
2. Лос К. *Синтетические яды: Пер. с нем.* М.: Издательство иностранной литературы; 1963.
3. Gupta R.C. (ed). *Handbook of toxicology of chemical warfare agents*. 3rd. ed. Boston: Academic Press; 2020. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04837-9>.
4. Корнякова В.В., Ашвиц И.В., Муратов В.А. К вопросу о механизме действия иприта. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(8): 26–33. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-26-33>.
5. DeLuca M.A., Chai P.R., Goralnick E., Erickson T. Five decades of global chemical terror attacks: data analysis to inform training and preparedness. *Disaster Med. Public Health Prep*. 2020: 1–12. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.176>.
6. Kilic E., Ortatatl M., Sezigen S. et al. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. *Cutan. Ocul. Toxicol*. 2018; 37(4): 332–337. <https://doi.org/10.1080/15569527.2018.1464018>.

7. Pita R., Anadón A., Romero A., Kuca K. Chemical weapons of mass destruction and terrorism: a threat analysis. In: Gupta R.C. (ed.). *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. 3rd ed. Boston: Academic Press; 2020: 79–94.
8. Sermet S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicol. Lett.* 2018; 294: 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.12.006>.
9. McKinley M.D., McKinley F.R., McGown E.I. *Thiosulfate as an antidote to mustard poisoning: a review of the literature*. Washington DC: US Army Medical Research Institute; 1982: 73–94. Report AD-A121-877.
10. Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В. и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022; 19(2): 142–162. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162>.
11. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasburg: Council of Europe; 1986.
12. Булка К.А., Егорова Н.А., Жаковко Е.Б. и др. Способ моделирования ингаляционного поражения сернистым ипритом: пат. 2753128 С1 Рос. Федерация: МПК G09B 23/28; № 2021105435.
13. Федотова М.И., Рождественский Л.М. Оценка поражаемости отделов желудочно-кишечного тракта крыс при воздействии радиации. *Радиобиология*. 1970; 10(6): 882–886.
14. Ireland M.W. (ed). *The medical department of the United States Army in the world war. Vol. XIV: Medical aspects of gas warfare*. Washington DC: Government Printing Office; 1926.
15. Papirmeister B., Feister A.J., Robinson S.I., Ford R.D. (eds.) *Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991.
16. Goswami D.G., Kumar D., Tewari-Singh N. et al. Topical nitrogen mustard exposure causes systemic toxic effects in mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2015;67(2):161–170. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.11.006>.
17. Balali-Mood M., Navaian A. Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulfur mustard poisoning. In: *Proceeding of the Second World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare*. Ghent, Belgium: Rijksuniversiteit; 1986: 464–473.
18. Balali-Mood M., Hefazi M. Comparison of Early and Late Toxic Effects of Sulfur Mustard in Iranian Veterans. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 99: 273–282.

19. Noorbakhsh K., Balali-Mood M. Evaluation of gastrointestinal complications of sulfur mustard poisoning in Iranian combatants. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 1994; 7(4): 217–219.
20. Canelli A.F. Contributo alla conoscenza dell' intossicazione acuta da "Yperite" ed in particolare del suo reperto anatomo-patologico. *Rivista Ospedaliera Italiana.* 1918; 8: 2–7.
21. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. *Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций.* Пер. с англ. М.: Атомиздат; 1971.
22. Darwich A.S., Aslam U., Ashcroft D.M., Rostami-Hodjegan A. Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans. *Drug Metab. Dispos.* 2014; 42(12): 2016–2022. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058404>.
23. Kamada N., Seo S.U, Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Rev. Immunol.* 2013; 13(5): 321–335. <https://doi.org/10.1038/nri3430>.
24. Pelaseyed T., Bergström J.H., Gustafsson J.K. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol. Rev.* 2014; 260(1): 8–20. <https://doi.org/10.1111/imr.12182>.
25. Antoni L. Nuding S., Weller D. et al. Human colonic mucus is a reservoir for antimicrobial peptides. *J. Crohns Colitis.* — 2013; 7(12): e652–664. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.05.006>.
26. Плужников Н.Н., Накатиса Я.А, Хурцилавы О.Г. (ред.) *Микрoэкология: фундаментальные и прикладные проблемы.* СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2012.