

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-106-110>



МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

К.А. Булка^{1*}, А.А. Кузьмин², С.П. Сидоров², О.В. Чубарь², Ю.Ш. Халимов¹

¹ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

² ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

В настоящей работе представлено описание существующих на сегодняшний день экспериментальных моделей ингаляционного поражения сернистым ипритом, а также анализ их достоинств и недостатков с точки зрения возможности использования при разработке медицинских средств защиты. В качестве одного из перспективных подходов предложено использование микроспрееров, сочетающих в себе техническую возможность перевода иприта из жидкого состояния в аэрозольное, эргономическую простоту и безопасность для экспериментатора.

Ключевые слова: иприт, аэрозоль, микроспреер

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булка К.А., Кузьмин А.А., Сидоров С.П., Чубарь О.В., Халимов Ю.Ш. Моделирование ингаляционных отравлений сернистым ипритом. *Биомедицина*. 2020;16(3):106–110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-106-110>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

MODELLING OF INHALATION POISONING WITH SULPHUR MUSTARD GAS

Kirill A. Bulka^{1*}, Sergey P. Sidorov², Andrey A. Kuzmin², Oleg V. Chubar²,
Yuriy Sh. Khalimov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

² State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

The present work describes the currently existing experimental models of sulphur mustard gas inhalation injury. These models were analysed in terms of their suitability for the development of medical protective equipment. It is proposed to use micro-sprayers, which provide the possibility of transferring mustard gas from a liquid state to an aerosol form while exhibiting an increased ergonomic simplicity and safety.

Keywords: mustard gas, aerosol, micro-sprayer

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bulka K.A., Sidorov S.P., Kuzmin A.A., Chubar O.V., Khalimov Yu.Sh. Modelling of Inhalation Poisoning with Sulphur Mustard Gas. *Journal Biomed*. 2020;16(3):106–110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-106-110>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

По данным аналитиков войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ), в настоящее время «высока вероятность получения отдельными государствами и террористическими группами химического оружия и ведения против Российской Федерации химической войны не разрозненными террористическими актами, а в форме масштабных боевых действий с применением химического оружия в тактических, оперативных и стратегических целях» [4]. Один из крупнейших в современной истории вооруженных конфликтов с применением химического оружия — Ирано-Иракская война 1980–1988 гг. — наглядно продемонстрировал, что сернистый иприт (далее — иприт) сохранил за собой статус «короля газов», приобретенный им еще в период Первой мировой войны [2–4]. В последние годы были документально подтверждены многочисленные случаи применения иприта различными террористическими организациями на территории стран Ближнего Востока [1, 10, 13]. Вместе с тем высокоэффективных антидотов и средств патогенетической терапии поражений ипритом до сих пор не разработано, что в совокупности с аналитическими выводами о высокой вероятности использования этого токсиканта в качестве поражающего агента предопределяет актуальность поиска и разработки перспективных медицинских средств защиты.

Одна из основных задач, стоящих перед исследователями на пути создания эффективных медицинских средств защиты от токсиканта, — это разработка адекватной экспериментальной модели отравления, максимально приближающей условия эксперимента к наиболее вероятным

сценариям их применения. Поскольку известно, что агрегатным состоянием иприта после срабатывания снаряженных им боеприпасов является смесь пара и аэрозоля с различными фазово-дисперсными характеристиками, адекватным подходом является моделирование ингаляционных поражений биообъектов в максимально широком диапазоне доз токсиканта, при этом модель должна обладать достаточно высокой пропускной способностью и экономической рентабельностью.

Целью настоящего обзора является описание существующих в настоящее время экспериментальных моделей ингаляционного поражения ипритом, а также анализ их достоинств и недостатков с точки зрения возможности использования при разработке медицинских средств защиты.

В доступной литературе моделирование ингаляционных отравлений ипритом и его аналогов основано на двух основных подходах: использовании возгонки ксенобиотика в систему ингаляционной доставки [5, 6, 8, 11, 14] и инстилляцией жидкого р-ра при интубации трахеи [7, 12, 15, 16]. При работе в системах возгонки токсиканта в агрегатные состояния отличные от жидкого используют аэрозолайзеры (небулайзеры) [6, 8, 11, 14] или парогенераторы [5]. Инстиляция выполняется либо посредством трахеотомии [7, 12], либо безоперационной интубацией [15, 16]. Далее более подробно рассмотрим каждый из методов.

Системы, основанные на возгонке токсиканта, состоят из четырех основных модулей. Первый определяет агрегатное состояние ксенобиотика и создает из токсиканта пар или аэрозоль. При этом в небулайзерах возможно контролировать дисперсность

доставляемого аэрозоля. Второй, или входной, модуль определяет активность и скорость поступления токсиканта в систему возгонки. Так, для контроля скорости распыления ксенобиотика возможно подключение к небулайзерам инфузоматов [11, 14]. В случаях с системами парообразования токсикант в необходимом количестве доставляется в камеру нагрева (испаритель), откуда пассивным способом движется по комплексу трубок и клапанов до полного его испарения [5]. Выходной (третий) модуль ингаляционных систем определяет путь поступления ксенобиотика в организм лабораторного животного (трансназальный, эндотрахеальный и др.). Размещение животного в камере предполагает поступление токсиканта в организм всеми возможными путями (через верхние дыхательные пути, кожу, слизистую желудочно-кишечного тракта). Данный недостаток частично удается избежать при использовании двойных камер, изолирующих голову животного [6, 8]. Использование трансназального систем доставки при ингаляции менее токсичного аналога иприта (2-хлороэтил-этилсульфида) приводит к развитию нарушений верхних дыхательных путей без патологии со стороны легочной ткани, а ингаляция иприта и вовсе приводит только к проявлениям назофарингита [14]. Таким образом, интубация эндотрахеальной трубки [5] в выходной части рассматривается наиболее подходящей для моделирования поражений нижних дыхательных путей. Дополнительный (четвертый) модуль ингаляционных систем интоксикации, используемый в основном для небулайзеров, — измерительный. Суть его заключается в оценке гравиметрических показателей поступающих частиц ксенобиотика. Для этого используют различные импакторы и гравиметрические эмплеры [11].

Исходя из вышеизложенного, системы ингаляционной доставки аэрозоля или пара

иприта состоят из нескольких модулей. Основные достоинства таких моделей — модульность и приближенность к наиболее вероятным сценариям применения токсиканта. Однако наличие большого числа составных частей одновременно является и их недостатком. Материалы, из которых изготовлены ингаляционные системы: поликарбонат, резина, металлы. При этом иприт способен проникать в полимерные материалы и затем подвергаться десорбции с сохранением токсических свойств. Данный факт повышает риски для здоровья персонала лаборатории и предполагает однократное использование полимерных комплектов, что значительно увеличивает стоимость выполняемых работ. Кроме того, продолжающаяся десорбция из системы возгонки может обуславливать фоновую нагрузку в последующие эксперименты и не предполагает использование оборудования для других токсикантов.

Без- или операционная инстиляция жидкого раствора иприта основана на использовании различных шприц-систем с набором канюль и инструментария для интубации. В операционном варианте выполняется трахеотомия [7, 12], после чего в трахеостому вводится канюля, через которую подается ксенобиотик. Изъян такого подхода состоит в оперативном вмешательстве как таковом и его последствиях для лабораторного животного. Среди явных: необходимость гемостаза, повреждения пищевода или задней стенки трахеи, вторичная инфекция. В безоперационном варианте [15, 16] канюля или зонд с помощью ларингоскопа вводится через голосовую щель. В данном случае даже при должной сноровке и опыте экспериментатора сохраняется риск зондирования желудка вместо трахеи. При этом в обеих моделях сохраняется общий очевидный недостаток — использование токсиканта в жидком агрегатном состоянии, не соответствующее реальным условиям применения.

Заключение

Таким образом, недостатки и ограничения существующих моделей указывают на необходимость их совершенствования и модификации применительно к задачам моделирования ингаляционных поражений ипритом. Одним из перспективных подходов, по нашему мнению, является использование микроспрееров, сочетающих в себе техническую возможность перевода иприта из жидкого состояния в аэрозольное и эргономическую простоту манипуляций с шприц-системой. За счет инъекции через интратрахеальный зонд аэрозоль распыляемого вещества не по-

падает на локальный участок трахеи (как в случае инстилляций), а распространяется по трахеобронхиальному дереву в виде аэрозольного облака. Т. к. интубация выполняется закрытым безоперационным способом через смыкающуюся голосовую щель, обратный выброс иприта практически исключается, что может быть положительно оценено из соображений точности дозирования и обеспечения безопасности экспериментатора. При этом приборы максимально просты в конструкции и, как следствие, в дегазации, что обеспечивает возможность их многократного безопасного использования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Корнякова В.В., Ашвиц И.В., Муратов В.А. К вопросу о механизме действия иприта. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(8):26–33. [Korniyakova V.V., Ashwitz I.V., Muratov V.A. K voprosu o mekhanizme deystviya iprita [To the question of mustard gas action mechanism]. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke [Health and Education in XXI Century]*. 2017;19(8):26–33. (In Russian)].
2. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 1. Подготовка Ирака к химической войне. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(1):40–64. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 1. Podgotovka Irana k khimicheskoy vojne [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 1. Irans preparing to Chemical war]. *Vestnik vojsk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(1):40–64. (In Russian)].
3. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 2. Применение химического оружия в боевых действиях. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(2):150–174. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 2. Primeneniye khimicheskogo oruzhiya v boyevikh deystviyakh [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 2. The usage of chemical weapon in battle action]. *Vestnik vojsk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(2):150–174. (In Russian)].
4. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 3. Медицинские последствия химической войны. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(3):255–288. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 3. Primeneniye khimicheskogo oruzhiya v boyevikh deystviyakh. [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 3. The usage of chemical weapon in battle action]. *Vestnik vojsk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(3):255–288. (In Russian)].
5. Anderson D.R., Yourick J.J., Moeller R.B., Petrali J.P., Young D., Byers S.L. Evaluation of protease inhibitors and an antioxidant for treatment of sulfur mustard-induced toxic lung injury. *Toxicology*. 2009;263:41–46.
6. Boskabady M.H., Vahedi N., Amery S., Khakzad M.R. The effect of *Nigella sativa* alone, and in combination with dexamethasone, on tracheal muscle responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *J. Ethnopharmacol.* 2011;137(2):1028–1034.
7. Calvet J.H., Coste A., Levame M., Harf A., Macquin-Mavier I., Escudier E. Airway epithelial damage and release of inflammatory mediators in human lung parenchyma after sulfur mustard exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999;18:77–81.
8. Gholamnezhad Z., Boskabady M.H., Amery S., Vahedi N., Tabatabaei A., Boskabady M., et al. The effect of vitamin E on tracheal responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *Inhal. Toxicol.* 2011;23:157–165.
9. Jiang Y.Y., Li Z., Yu D., Xie J., Zhu X., Zhong Y. Changes in inflammatory factors and protein expression in sulfur mustard (1LD50)-induced acute pulmonary injury in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2018;61:338–345.

10. Kilic E. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;37(4):332–337.
11. Mariappan N., Husain M., Zafar I., Singh V., Smithson K.G., Crowe D.R., et al. Extracellular nucleic acid scavenging rescues rats from sulfur mustard analog-induced lung injury and mortality. *Archives of Toxicology*. 2020;94(4):1321–1334.
12. McClintock S.D., Hoesel L.M., Das S.K., Till G.O., Neff T., Kunkel R.G., et al. Attenuation of half sulfur mustard gas-induced acute lung injury in rats. *J. Appl. Toxicol.* 2006;26:126–131.
13. Sermet S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicology Letters*. 2018;294:1–22.
14. Veress L.A., O'Neill H.C., Hendry-Hofer T.B., Loader J.E., Rancourt R.C., White C.W. Airway obstruction due to bronchial vascular injury after sulfur mustard analog inhalation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182:1352–1361.
15. Xiaoji Z., Xiao M., Rui X., Haibo C., Chao Z., Chengjin L., et al. Mechanism underlying acute lung injury due to sulfur mustard exposure in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2016;32(8):1345–1357.
16. Yu D., Bei Y., Li Y., Han W., Zhong Y., Liu F., et al. In vitro the differences of inflammatory and oxidative reactions due to sulfur mustard induced acute pulmonary injury underlying intraperitoneal injection and intratracheal instillation in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2017;47:78–87.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Булка Кирилл Александрович*, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: visoret@list.ru

Сидоров Сергей Павлович, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Кузьмин Андрей Александрович, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Чубарь Олег Владимирович, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: yushkha@gmail.com

Kirill A. Bulka*, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: visoret@list.ru

Sergey P. Sidorov, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Andrey A. Kuzmin, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Oleg V. Chubar, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

Yuriy Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: yushkha@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author