<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ТЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

К.А. Булка^{1,*}, С.П. Сидоров², О.В. Чубарь², М.А. Метелица²

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 представлена оценка эффективности курсового внутримышечного введения дексаметазона в дозах 1 или 4 мг/кг при ингаляционном поражении аэрозолем сернистого иприта. С этой целью рассчитывали средние летальные дозы, медианное время гибели и коэффициенты защиты при ингаляционном поражении сернистым ипритом крыс с помощью микроспрея. В использованном режиме лечения дексаметазон показал низкую эффективность, вероятно, связанную с его плеiotропным эффектом на иммунную систему.

Ключевые слова: сернистый иприт, дексаметазон, микроспрей, коэффициент защиты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булка К.А., Сидоров С.П., Чубарь О.В., Метелица М.А. Влияние дексаметазона на течение интоксикации при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом. *Биомедицина*. 2020;16(3):111–114. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

EFFECTS OF DEXAMETHASONE ON THE COURSE OF INTOXICATION WHEN MODELLING MUSTARD GAS INHALATION INJURY

Kirill A. Bulka^{1,*}, Sergey P. Sidorov², Oleg V. Chubar², Mariya A. Metelitsa²

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 current work assesses the efficacy of a course of intramuscular administration of dexamethasone at doses of 1 or 4 mg/kg when modelling sulphur mustard aerosol inhalation injury. To this end, the average lethal doses, the median death time and the protection coefficients were calculated for rats with sulphur mustard inhalation injury induced by a micro-sprayer. In the treatment regimen used, dexamethasone showed low levels of efficacy, possibly due to its pleiotropic effect on the immune system.

Keywords: sulphur mustard, dexamethasone, micro-sprayer, protection coefficient

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

For citation: Bulka K.A., Sidorov S.P., Chubar O.V., Metelitsa M.A. Effects of Dexamethasone on the Course of Intoxication when Modelling Mustard Gas Inhalation Injury. *Journal Biomed.* 2020;16(3):111–114. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

Сернистый иприт (далее — иприт) — токсичный химикат алкилирующего действия, который неоднократно использовался в качестве отравляющего вещества в войнах и вооруженных конфликтах. Наибольшая опасность применения токсичных химикатов в современном мире исходит от террористических организаций [8], для которых дешевизна и простота синтеза иприта могут являться важными факторами для его использования [3]. Одним из основных путей поступления иприта в организм является ингаляционный, а дыхательная система — одна из основных его мишеней [5, 10, 11]. Патогенез отравлений ипритом, в т. ч. ингаляционных, до сих пор изучен недостаточно. Известно, что алкилирование сопровождается гибелью клеток по пути апоптоза и некроза [2] и приводит к развитию воспалительного иммунного ответа [6]. Из литературных источников известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как одна из перспективных групп лекарственных средств в терапии отравлений ипритом [9]. Показана эффективность ГКС в эксперименте на крысах с ипритом, где дексаметазон вводился однократно в дозе 8 мг/кг [7]. Дексаметазон использовали в терапии отравленных ипритом во время Ирано-Иракской войны [4].

Целью исследования явилась оценка влияния дексаметазона на течение интоксикации сернистым ипритом при моделировании ингаляционного поражения.

Материалы и методы

Работа была выполнена на 72-х белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г,

полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Для моделирования ингаляционного поражения использовали микроспреер MicroSprayer® Aerosolizer («Penn-Century Inc.», США, модель IA-1B-R). Животных наркотизировали зоветилом («Virbac», Франция) внутримышечно в дозе 15 мг/кг, после чего интубировали микроспреером до уровня бифуркации трахеи и вводили токсикант в 4% р-ре диметилсульфоксида в объеме 100 мкл на 100 г массы тела. Дексаметазон вводили внутримышечно с 1-х по 4-е сут интоксикации 2 раза в день. Животным группы контроля вводили физ. р-р в эквивалентном р-ру дексаметазона объеме и схеме терапии. За животными наблюдали в течение 14-ти дней после введения иприта.

Оценивали клинические проявления интоксикации, регистрировали сроки гибели животных, рассчитывали среднюю летальную дозу (LD_{50}) и коэффициент защиты (КЗ). Оценку доверительных интервалов для частот выживания рассчитывали по методу Уилсона. Расчет LD_{50} проводили методом пробит-анализа, используя обобщенную линейную модель регрессионного анализа с биномиальным откликом и пробитной функцией связи. КЗ рассчитывали по формуле: $K3 = LD_{50}^* / LD_{50}$, где LD_{50}^* — средняя летальная доза в группе лечения, LD_{50} — средняя летальная доза в группе контроля [1]. Стандартную ошибку КЗ рассчитывали по методу С.С. Вайля. Сравнение показателей срока гибели между группами проводили по критерию Краскела — Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Бенджамини — Кригера — Иекутиели. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

Таблица. Результаты оценки эффективности дексаметазона на модели ингаляционного поражения ипритом у крыс

Table. Results of assessing the dexamethasone efficacy in a rat model of inhalation mustard disease

Доза иприта, мг/кг	Количество животных		Доля выживших животных [95%-ный доверительный интервал], %
	Пало	Всего	
Контроль, ЛД ₅₀ = 1,37±0,14 мг/кг			
1,25	0	6	100 [60,9–100]
1,40	4	6	33,3 [5,9–70,0]
1,75	5	6	16,7 [0,9–56,4]
2,0	6	6	0 [0,0–39,0]
Дексаметазон 1 мг/кг, ЛД ₅₀ = 1,59±0,18 мг/кг			
1,25	0	6	100 [60,9–100]
1,40	2	6	66,7 [29,9–94,1]
1,75	4	6	33,3 [9,7–70,0]
2,0	6	6	0 [0,0–39,0]
Дексаметазон 4 мг/кг, ЛД ₅₀ = 1,49±0,25 мг/кг			
1,25	2	6	66,7 [29,9–94,1]
1,40	2	6	66,7 [29,9–94,1]
1,75	4	6	33,3 [9,7–70,0]
2,0	6	6	0 [0,0–39,0]

Результаты исследований

У некоторых животных групп контроля и лечения регистрировали свистящие ди-
стантные хрипы, затруднение выдоха
и видимое вовлечение в процесс дыхания
резервной дыхательной мускулатуры. В та-
блице представлены результаты оценки эф-
фективности дексаметазона на модели ин-
галяционного поражения ипритом.

При анализе полученных данных выявлено,
что курсовое применение дексаметазона в до-
зах 1 или 4 мг/кг увеличивает выживаемость
крыс в незначительной степени, при этом КЗ
составили КЗ_{д1,0}=1,16±0,25 и КЗ_{д4,0}=1,09±0,29.

Медианное время гибели при эндотрахе-
альном введении токсиканта в дозе 2,0 мг/кг
в группе контроля составило 3,0 (2,9–3,2) сут,
в группах животных, получавших дексеме-
тазон в дозах 1 или 4 мг/кг, — 3,9 (3,7–4,3)
и 4,0 (3,0–5,0) сут соответственно (p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о том,
что курсовое применение дексаметазона
способно увеличивать продолжительность
жизни лабораторных животных при ингаля-
ционной интоксикации ипритом.

Закключение

Таким образом, результаты проведенного
эксперимента показали низкую эффектив-
ность курсового применения дексаметазо-
на при терапии ингаляционного поражения
ипритом. Вероятно, это связано с плеiotроп-
ным эффектом ГКС на иммунную систему,
который развивается наряду с их противово-
спалительным действием. Данное обстоятель-
ство не позволяет рассматривать дексаметаз-
он в качестве препарата выбора для терапии
ингаляционных поражений ипритом, особен-
но при интоксикациях, сопровождающихся
выраженным резорбтивным действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.:
Фолиант, 2004. 720 с. [Kutsenko S.A. Osnovy toksi-
kologii [Toxicology bases]. St. Petersburg: Foliant
Publ., 2004. 720 p. (In Russian)].
2. Саватеев А.В., Стосман К.И., Саватеева-Люби-
мова Т.Н. Апоптоз и воспаление в патогенезе инток-
сикации ипритом. В кн.: Труды Института токси-
кологии, 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. Apoptoz i vospaleniye v patogeneze intoksikatsii ipritom [Apoptosis and inflammation in yperite intoxication pathogenesis]. In: *Trudy Instituta toksikologii, posvyashchenniy 75-letiyu so dnya osnovaniya [Toxicology Institute works admitted to 75th anniversary till foundation]*. Ed. by prof. S.P. Nechiporenko. St. Petersburg: Elbi-SPb Publ., 2010. P. 273–289. (In Russian)].
3. 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. 2. 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)].
 4. Hosseini K. Pulmonary manifestations of mustard gas injury: a review of 61 cases. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 1989;14:20–26.
 5. 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.
 6. Malaviya R., Sunil V.R. Inflammatory mechanisms of pulmonary injury induced by mustards. *Toxicol. Lett.* 2015;244:2–7.
 7. Vojvodic V., Milosavijevic Z., Boscovic B., Bojanic N. The protective effect of different drugs in rats poisoned by sulfur and nitrogen mustards. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1985;5:160–168.
 8. Wattana M., Bey T. Mustard gas or sulfur mustard: an old chemical agent as a new terrorist threat. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2009;24(1):19–29.
 9. Wigenstam E., Rocksen D., Ekstrand-Hammarstrom B., Buchta A. Treatment with dexamethasone or liposome-encapsulated vitamin E provides beneficial effects after chemical-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2009;21(9):58–64.
 10. Xiaojing 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.
 11. 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

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

Метелица Мария Александровна, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_2@mil.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

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

Mariya A. Metelitsa, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_2@mil.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author