

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ NEW INFORMATION ABOUT THE TOXICITY AND HAZARDS OF CHEMICALS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Сидоров С.П., Алешина О.И., Цой Д.В., Никифоров А.С., Жаковко Е.Б., Кузьмин А.А.

# Динамика содержания короткоцепочечных жирных кислот и ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови крыс при интоксикации сернистым ипритом

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Полученные ранее экспериментальные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях энтерального гомеостаза (барьерная, моторно-эвакуаторная, секреторно-абсорбционная и пищеварительная дисфункции кишечника) при интоксикации сернистым ипритом. Очевидно, что на этом фоне в значительной степени меняется среда обитания населяющей кишечник микробиоты, что может приводить к существенным изменениям содержания продуцируемых микроорганизмами метаболитов как на локальном уровне, так и в системном кровотоке.

**Цель работы** — исследование метаболомного профиля короткоцепочечных жирных кислот и ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови крыс в динамике ипритной интоксикации.

**Материал и методы.** Лабораторным животным внутримышечно вводили сернистый иприт в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub>. В динамике интоксикации в сыворотке крови определяли количественное содержание уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, 4-гидроксибензилуксусной, фенилпропионовой, 3-фенилмолочной и п-гидроксибензилмолочной кислот методом обращенно-фазовой жидкостной хромато-масс-спектрометрии с регистрацией положительных ионов.

**Результаты.** С первых суток после введения токсиканта регистрировали снижение содержания всех анализируемых короткоцепочечных жирных кислот в биопробах в сравнении с аналогичными показателями группы контроля. Анализ содержания ароматических микробных метаболитов показал повышение сывороточных концентраций гидроксибензилуксусной и фенилмолочной кислот, наиболее выраженное на 3–4-е сутки интоксикации.

**Ограничения исследования.** Аналитические исследования проб не распространяются на объекты окружающей среды, а методические возможности их интерпретации ограничены химической природой аналитов.

**Заключение.** В настоящей работе впервые представлены результаты изучения метаболомного профиля (содержание короткоцепочечных жирных кислот и ароматических микробных метаболитов) сыворотки крови крыс в динамике ипритной интоксикации. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о выраженных микробиологических нарушениях желудочно-кишечного тракта при воздействии иприта, а также о вероятном пато- и танатогенетическом значении разнонаправленных изменений уровней короткоцепочечных жирных кислот и ароматических микробных метаболитов в системном кровотоке.

**Ключевые слова:** сернистый иприт; короткоцепочечные жирные кислоты; ароматические микробные метаболиты; фенилкарбоновые кислоты; бактериальная транслокация; энтеральный гомеостаз

**Соблюдение этических стандартов.** Заключение Комитета по этике биомедицинских исследований ГНИИИ ВМ МО РФ о соответствии планируемого экспериментального исследования гуманистическим и этическим нормам утверждено 13.02.2023 г. (протокол заседания от 27.01.2023 г. № 1).

**Для цитирования:** Сидоров С.П., Алешина О.И., Цой Д.В., Никифоров А.С., Жаковко Е.Б., Кузьмин А.А. Динамика содержания короткоцепочечных жирных кислот и ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови крыс при интоксикации сернистым ипритом, *Токсикологический вестник*. 2025; 33(3): 189–196. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-189-196>

**Для корреспонденции:** Сидоров Сергей Павлович, e-mail: sidorovsp@gmail.com

**Участие авторов.** Все авторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 15 октября 2024 / Поступила после исправления: 04 февраля 2025 / Принята в печать: 16 мая 2025 / Опубликовано: 30 июня 2025

Sergej P. Sidorov, Olga I. Aleshina, Dmitriy V. Tsoy, Aleksandr S. Nikiforov, Ekaterina B. Zhakovko, Andrey A. Kuzmin

# Dynamics of short-chain fatty acids and aromatic microbial metabolites in rat blood serum during sulfur mustard intoxication

State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The previously obtained data indicate pronounced critical disturbances of enteral homeostasis (barrier, motor-evacuation, secretory-absorption and digestive disfunctions of the intestine) during sulfur mustard intoxication. Obviously, against this background, the habitat of the intestinal microbiota changes significantly, which can lead to significant changes in the content of short-chain fatty acids and aromatic microbial metabolites both at the local level and in the systemic bloodstream.

*The aim of the work* is to study the metabolomic profile of short-chain fatty acids and aromatic microbial metabolites in the blood serum of rats in the dynamics of sulfur mustard intoxication.

**Material and methods.** Four experimental groups of rats were intramuscularly administered sulfur mustard at a dose of 1.0 LD<sub>50</sub>. On days 1, 2, 3 and 4 after the introduction of the toxicant, the quantitative content of acetic, propionic, butyric, valerianic, 4-hydroxyphenylacetic, phenylpropionic, 3-phenyllactic and p-hydroxyphenyllactic acids was determined in the blood serum by High performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS). Similar indicators were determined in the blood serum of the control group of animals.

**Results.** A decrease in the content of all studied short-chain fatty acids was recorded starting from the first day after the introduction of the toxicant in comparison with similar indicators of the control group. Analysis of the quantitative content of aromatic microbial metabolites revealed an increase in serum concentrations of hydroxyphenylacetic and phenyllactic acids, most pronounced by the 3<sup>rd</sup>–4<sup>th</sup> day of sulfur mustard intoxication.

**Limitations.** Analytical studies of samples do not apply to environmental objects, and the methodological possibilities of their interpretation are limited by the chemical nature of analytes.

**Conclusion.** This paper presents for the first time the results of studying the metabolomic profile (the content of short-chain fatty acids and aromatic microbial metabolites) of rat blood serum in the dynamics of sulfur mustard intoxication. Analysis of the obtained results allows us to speak about pronounced microecological changes in the gastrointestinal tract after the introduction of sulfur mustard, and a decrease in the content of short-chain fatty acids, with a simultaneous increase in the level of hydroxyphenylacetic and phenyllactic acids, may have an important patho- and thanatogenetic significance.

**Keywords:** sulfur mustard; short-chain fatty acids; aromatic microbial metabolites; phenylcarboxylic acids; bacterial translocation; enteral homeostasis

**Compliance with ethical standards.** The conclusion of the Committee on Ethics of Biomedical Research of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation on the compliance of the planned experimental study with humanistic and ethical standards was approved on 02/13/2023 (Minutes of the meeting dated 01/27/2023 No. 1).

**For citation:** Sidorov S.P., Aleshina O.I., Tsoy D.V., Nikiforov A.S., Zhakovko E.B., Kuzmin A.A. Dynamics of short-chain fatty acids and aromatic microbial metabolites in rat blood serum during sulfur mustard intoxication. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(3): 189–196. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-189-196> (In Russian)

**For correspondence:** Sergej P. Sidorov, e-mail [sidorovsp@gmail.com](mailto:sidorovsp@gmail.com)

**Authors' contribution.** All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: October 15, 2024 / Revised: February 4, 2025 / Accepted: May 16, 2025 / Published: June 30, 2025

## Введение

Метаболомные аспекты взаимодействия макроорганизма и населяющей его микробиоты вызывают огромный интерес специалистов медико-биологического профиля во всём мире. На момент написания статьи совокупное количество продуцируемых микробиотой человека метаболитов, включённых в базу данных The Human Microbial Metabolome Database (<https://mimedb.org>), составляет более 27 000 [1]. В настоящее время гомеостатические, пато- и саногенетические особенности биологического действия короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и ароматических микробных метаболитов (АММ) являются одними из наиболее активно изучаемых [2].

КЦЖК относят к конечным продуктам ферментации, осуществляемой преимущественно анаэробными бактериями посредством гидролиза β-гликозидных связей полисахаридов. Среди данной группы метаболитов наиболее важными с физиологической точки зрения считают уксусную, пропионовую и масляную кислоты [3]. Уровни и спектр КЦЖК в кишечном содержимом и системном кровотоке в настоящее время используют в клинической практике в качестве показателей метаболической активности микробиоты, характеристик микрoэкологических нарушений и маркеров дисбиотических состояний [4].

Большинство АММ по химическому строению соответствуют фенолкарбоновым кислотам (ФКК), которые продуцируют бактерии из состава облигатной и факультативной микробиоты человека, а также основные возбудители гнойно-воспалительных заболеваний [5, 6]. В наибольшей степени продукция АММ характерна для факультативных анаэробов (клебсиелла, кишечная палочка) и некоторых строгих анаэробов (бифидобактерии, лактобациллы, эубактерии) [6, 7].

Метаболомный профиль КЦЖК и АММ в кишечном содержимом и в системном кровотоке отражает выраженность и направленность микрoэкологических нарушений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а некоторые из микробных метаболитов в настоящее время рассматривают в качестве самостоятельных патогенетических факторов критических состояний, таких как тяжёлая инфекция, полиорганная недостаточность и сепсис [8–11].

Полученные ранее экспериментальные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях энтерального гомеостаза в виде синдрома кишечной недостаточности при интоксикации сернистым ипритом (далее – иприт) [12–14]. Показано, что наиболее яркая манифестация указанного

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

синдрома приходится именно на пик интоксикации. Очевидно, что при критических нарушениях барьерной, моторно-эвакуаторной, секреторно-абсорбционной и пищеварительной функций кишечника, наблюдаемых при ипритной интоксикации, в значительной степени меняется среда обитания населяющей его микробиоты, что может привести к существенным изменениям содержания КЦЖК и АММ как на локальном уровне (в содержимом кишечника), так и в системном кровотоке.

Таким образом, *цель данной работы* – исследование метаболомного профиля КЦЖК и АММ в сыворотке крови крыс в динамике ипритной интоксикации.

## Материал и методы

Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar массой тела 180–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «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 [15]. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и корму.

Для исследования крысы были распределены на четыре опытные группы. Каждой группе соответствовал срок наблюдения — с 1-х по 4-е сутки после введения иприта. Отдельную группу составляли интактные крысы (группа контроля).

Иприт вводили животным внутримышечно в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub> (4,0 мг/кг). Раствор токсиканта готовили на диметилсульфоксиде, содержание которого в конечном рабочем растворе составляло 4%.

Кровь, полученную после декапитации животных, собирали в пробирки с активатором свертываемости и центрифугировали при 3000 об/мин, сыворотку аликвотировали, подвергали немедленному замораживанию при минус 20 °С и хранили при этой температуре до проведения исследования.

Содержание в сыворотке крови уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), валериановой (С5), 4-гидроксифенилуксусной (ГФУК), фенолпропионовой (ФПК), 3-фенилмолочной (ФМК), п-гидроксифенилмолочной (ГФМК) кислот определяли методом обращенно-фазовой жидкостной хромато-масс-спектрометрии с регистрацией положительных ионов.

Хроматографическое исследование проводили с использованием жидкостного хроматографа Dionex Ultimate 3000, оснащенного градиент-

ным насосом Ultimate 3000 Pump, автосамплером Ultimate 3000 Autosampler, термостатом Ultimate 3000 Column compartment и масс-спектрометрическим детектором Q Exactive Focus с источником ионизации H-ESI-II. Для анализа использовали хроматографическую колонку Agilent Zorbax SB-C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм и с сорбентом размером 3,5 мкм. Для сбора и обработки данных применяли ЭВМ DELL Optiplex XE2 с программным обеспечением Thermo Xcalibur 4.0.

Для хроматографического разделения использовали двухкомпонентную подвижную фазу: фаза А – 0,1% трифторуксусная кислота в деионизированной воде, фаза Б – ацетонитрил. Градиент: с 0 до 3 мин, фаза Б – 10%, с 11 до 16 мин, фаза Б – 95%, с 17 до 20 мин, фаза Б – 10%. Температура термостата колонок – 35°C. Время анализа – 20 мин.

При проведении пробоподготовки к сыворотке крови объемом 500 мкл добавляли 10 мкл  $\text{HClO}_4$ , 0,5 г хлорида натрия и 2 мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивали на ротаторе-миксере в течение 10 мин, затем центрифугировали её при 3500 об/мин в течение 5 мин. Верхний органический слой отбирали в отдельную пробирку. Далее к раствору последовательно прибавляли 80 мкл 4-метилморфолина, 80 мкл 5-гидрокситриптофана (50 мг/мл в диметилформамиде), 20 мкл 1-гидроксibenзотриазола (50 мг/мл в растворе 4% 4-метилморфолина в ацетонитриле), 10 мкл N,N'-диизопропилкарбодиимида. Полученную смесь перемешивали на ротаторе-миксере в течение 10 мин, затем упаривали её при температуре 60°C под током азота. Сухой остаток перерастворяли в 0,5 мл раствора 0,1% трифторуксусной кислоты в деионизированной воде. Аналогичную пробоподготовку проводили параллельно для калибровочных стандартов и для бланковой пробы сыворотки крови. Приготовленные калибровочные стандарты и исследуемые образцы анализировали в соответствии с условиями хроматографирования и записи масс-спектров.

Количественный анализ образцов сыворотки крови осуществляли методом абсолютной калибровки. Для приготовления калибровочных стандартов в сыворотку крови вносили добавочные растворы смеси кислот (из расчета 10 мкл на 500 мкл сыворотки крови крыс). По данным анализа калибровочных стандартов с использованием стандартного программного обеспечения и метода наименьших квадратов, были построены калибровочные зависимости площади хромато-

графических пиков от концентрации веществ в сыворотке крови. В результате анализа установлен линейный характер зависимости концентрации анализируемых соединений в диапазоне 1–50 мкг/мл для С2, в диапазоне 10–2500 нг/мл для С3, С4, С5, ФПК, ГФУК, ФМК и ГФМК. Полученные уравнения с коэффициентами корреляции более 0,99 удовлетворяют критерию приемлемости методики.

Используя систему сбора и обработки данных, за результат идентификации принимали соответствие времени удерживания ( $T_{уд}$ , мин) пиков препаратов на хроматограмме калибровочного и исследуемых растворов.

Содержание веществ ( $C$ , мкг/мл) в пробе рассчитывали по формуле (1):

$$C = (S / K) \cdot K_p \quad (1)$$

где:  $S$  – площадь хроматографического пика соединения в испытуемом растворе;  $K$  – угловой коэффициент калибровочной кривой;  $K_p$  – коэффициент разбавления.

При статистическом анализе непрерывных 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. Поскольку распределение величин в сравниваемых вариационных рядах зачастую не соответствовало нормальному, то для выявления статистических различий между группами использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным анализом по методу Данна. Для каждой непрерывной количественной величины данные приведены в формате  $Me [Q_1; Q_3]$  – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

В связи с тем обстоятельством, что практически у всех крыс контрольной группы за единственным исключением анализируемые АММ в сыворотке крови не были выявлены, статистический анализ различий между группами животных проводили с использованием точного критерия Фишера. При этом оценивали количество животных в группах, у которых были обнаружены анализируемые метаболиты.

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

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью GraphPad Prism10.1.0 (GraphPad Software, США).

**Динамика содержания короткоцепочечных жирных кислот (мкМ) в сыворотке крови крыс (n = 8) при ипритной интоксикации в дозе 1,0 LD<sub>50</sub> Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]****Dynamics of the content of short-chain fatty acids (μM) in the blood serum of rats (n=8) during sulfur mustard intoxication at a dose of 1.0 LD<sub>50</sub> Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]**

Короткоцепочечные жирные кислоты Short-chain fatty acids	Группа лабораторных животных / Group of laboratory animals				
	контроль control	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day	2-е сутки 2 <sup>nd</sup> day	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day	4-е сутки 4 <sup>th</sup> day
Уксусная Acetic	482,0 [433,9; 519,1]	257,1 [216,1; 390,9]**	220,1 [214,0; 322,2]**	294,9 [279,4; 358,6]*	490,1 [319,9; 688,3]
Пропионовая Propionic	2,7 [2,1; 5,6]	0,7 [0,6; 1,2]**	1,3 [1,1; 2,3]*	3,0 [1,5; 4,4]	4,4 [3,1; 4,7]
Масляная Butyric	21,9 [18,8; 26,5]	6,0 [3,4; 6,6]**	7,3 [6,4; 8,6]**	7,7 [6,3; 16,4]*	11,3 [6,5; 16,5]*
Валериановая Valerian	8,1 [4,5; 13,3]	1,4 [1,0; 5,0]**	3,4 [1,4; 5,0]**	6,4 [3,4; 12,0]	4,9 [3,5; 9,1]

*Примечание.* Различия значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Данна в сравнении с показателями группы контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

*Note.* The differences are significant according to the Kruskal–Wallis criterion, adjusted for the multiplicity of comparisons using the Dunn method in comparison with the indicators of the control group: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ .

## Результаты

Различные уровни анализируемых КЦЖК в сыворотке крови определяли у лабораторных животных всех групп (табл. 1).

У крыс группы контроля содержание уксусной кислоты в сравнении с другими КЦЖК значительно превалировало (94% от суммарного количества анализируемых кислот). Удельный вклад пропионовой, масляной и валериановой кислот составлял 0,5; 4,0 и 1,5%, соответственно.

Исследование содержания КЦЖК в сыворотке крови при ипритной интоксикации наглядно показало общую направленность динамики изменений. Уже в первые сутки после введения токсиканта регистрировали уменьшение содержания аналитов. Уровни С3, С4 и С5 в этот срок были минимальными за весь период наблюдения и составляли 26, 27 и 17% от показателей группы контроля, соответственно.

Содержание С2 в сыворотке крови животных при ипритной интоксикации, так же как и у крыс группы контроля, в процентном отношении от суммарного количества анализируемых КЦЖК, значительно превалировало и в период с 1-х по 4-е сутки составляло 97; 95; 95 и 96%, соответственно. Максимальное снижение содержания С2 (46% от показателя группы контроля) регистрировали на 2-е сутки ипритной интоксикации.

Отдельно отметим, что после введения иприта содержание в биопробах С3 и С5 восстанавливалось до уровня значений группы контроля на 3-и сутки, С2 – на 4-е сутки, тогда как снижение содержания С4 было наиболее продолжительным и сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Исследование содержания АММ продемонстрировало, что практически у всех крыс контрольной группы за единичным исключением анализируемые метаболиты в сыворотке крови не определялись (табл. 2).

Существенных изменений содержания ФПК и ГФМК в динамике ипритной интоксикации в сравнении с животными группы контроля не установлено. В то же время регистрировали значимое увеличение количества крыс, в сыворотке которых были обнаружены ГФУК и ФМК. Так, в первые сутки интоксикации ГФУК регистрировали у одной из восьми крыс, на 2-е сутки – у половине случаев, а на 3-и и 4-е сутки – у подавляющего большинства животных. Максимальное содержание ГФУК регистрировали на 4-е сутки. На 1-е и 2-е сутки после введения иприта различные уровни ФМК обнаруживали примерно у половины крыс (у 5 из 8), а на 3-и и 4-е сутки – у большинства животных. Наибольшее повышение содержания ФМК в биопробах, также, как и в случае с ГФУК, регистрировали на 4-е сутки.

**Динамика уровня ароматических микробных метаболитов (мкМ) в сыворотке крови крыс при ипритной интоксикации в дозе 1,0 LD<sub>50</sub> Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]**

**Dynamics of the level of aromatic microbial metabolites (μM) in the blood serum of rats during sulfur mustard intoxication at a dose of 1.0 LD<sub>50</sub> Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]**

Показатель Indicator	Группа лабораторных животных / Group of laboratory animals				
	контроль control	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day	2-е сутки 2 <sup>nd</sup> day	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day	4-е сутки 4 <sup>th</sup> day
4-гидроксифенилуксусная кислота 4-hydroxyphenylacetic acid	– (0/8)	2,6 (1/8)	2,5 [1,3; 5,9] (4/8)	1,7 [0,7; 8,4]* (4/6)	9,4 [3,2; 45,0]** (5/6)
Фенилпропионовая кислота Phenylpropionic acid	– (0/8)	– (0/8)	– (0/8)	– (0/8)	– (0/8)
3-фенилмолочная кислота 3-phenylmercic acid	– (0/8)	0,64 [0,6; 2,0]* (5/8)	0,8 [0,0; 1,1]* (5/8)	0,8 [0,4; 3,3]** (5/6)	2,3 [0,7; 7,9]** (5/6)
п-гидроксифенилмолочная кислота p-hydroxyphenylmercic acid	177,7 (1/8)	43,5 [37,3; 163,9] (3/8)	5,0 (1/8)	168,4 (1/8)	– (0/8)

*Примечание.* Различия значимы по точному критерию Фишера в сравнении с показателями группы контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ); в круглых скобках через дробь указано количество животных, у которых был обнаружен анализируемый метаболит, и общее количество животных.

*Note.* # / ## – the differences are significant according to the exact Fisher criterion in comparison with the indicators of the control group (# –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ); the number of animals in which the analyzed metabolite was detected and the total number of animals are indicated in parentheses separated by fractions.

## Обсуждение

Представленные результаты метаболомного профилирования в динамике ипритной интоксикации позволяют констатировать разнонаправленные изменения анализируемых метаболитов: в то время как уровень всех анализируемых КЦЖК снижается, содержание ГФУК и ФМК в сыворотке крови крыс существенно возрастает. Очевидно, что снижение содержания КЦЖК в системном кровотоке при ипритной интоксикации может отражать микрoэкологические нарушения в ЖКТ, а именно, снижение количества доминирующей симбиотической микробиоты и нарушения колонизационной резистентности. При этом снижение содержания всех анализируемых КЦЖК в сыворотке крови уже в 1-е сутки после введения иприта позволяет предполагать формирование дисбиотических изменений уже в ранний бессимптомный период отравления.

Снижение сывороточных концентраций масляной кислоты в течение всего периода ипритной интоксикации, а также литературные данные, свидетельствующие о важной роли данного метаболита в регуляции физиологических функций и гомеостаза организма [16], позволяют допустить особое патогенетическое значение дефицита метаболита при изучаемой патологии. Отметим, что масляная кислота является основным энергетиче-

ским субстратом для колоноцитов, покрывая в физиологических условиях до 70% их энергетической потребности [17]. Кроме того, данный метаболит, так же, как и другие КЦЖК, участвует в формировании колонизационной резистентности и поддерживает слабокислую среду кишечного химуса, тем самым ограничивает интенсивность гнилостных процессов и уменьшает количество токсичных продуктов микробной и дисметаболической природы (аммиак, сульфиды, ароматические амины, канцерогены и т. д.). В результате этого доминирующая симбиотическая микробиота успешно конкурирует с патогенными штаммами, использующими в качестве питательного субстрата белковые соединения [18, 19]. Недостаточная продукция масляной кислоты продемонстрирована при различных функциональных и органических заболеваниях кишечника [4, 16, 20]. Помимо этого, установлена способность рассматриваемого метаболита оказывать противовоспалительное действие на локальном (ЖКТ) и системном уровнях [20–22]. В связи с этим были предприняты попытки ее применения в качестве альтернативы традиционной противовоспалительной терапии глюкокортикоидными средствами [23]. В литературе описаны многочисленные экспериментальные и клинические данные об эффективности масляной кислоты при различных патологических состояниях, в том числе ЖКТ, которые позволяют

предположить, что лекарственные препараты на ее основе могут быть эффективными средствами патогенетической терапии ипритной интоксикации.

Обсуждая возможное патогенетическое значение повышения сывороточных концентраций АММ при отравлении ипритом подчеркнем, что в настоящее время установлена способность данной группы микробных метаболитов участвовать в формировании митохондриальной дисфункции [24, 25] и нарушениях фагоцитарной активности нейтрофилов [26]. Также литературные данные позволяют констатировать влияние ФКК на продукцию активных форм кислорода и индукцию оксидативного стресса [24, 27, 28]. Пр продемонстрирована диагностическая возможность использования АММ в качестве метаболических маркеров сепсиса и септических осложнений, заболеваний ЖКТ, почек, печени, вторичных иммунодефицитных состояний и др. [29]. Изложенные факты свидетельствуют о высокой биологической активности АММ и их способности вызывать органную дисфункцию, а профиль ФКК в системе циркуляции дает представление о степени вмешательства метаболизма микробиоты в гомеостаз макроорганизма [26]. Таким образом, установленное повышение сывороточных концентраций ГФУК и ФМК при отравлении ипритом может характеризовать усиление бактериальной транслокации из кишечника, представляю-

щего собой естественный резервуар колоссального количества микроорганизмов в организме млекопитающих.

**Ограничения исследования.** Аналитические исследования проб не распространяются на объекты окружающей среды, а методические возможности их интерпретации ограничены химической природой аналитов.

## Заключение

В настоящей работе впервые представлены результаты изучения метаболомного профиля (содержание КЦЖК и АММ) сыворотки крови крыс в динамике ипритной интоксикации. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о выраженных микроэкологических нарушениях ЖКТ при воздействии иприта, а также о вероятном пато- и танатогенетическом значении разнонаправленных изменений уровня КЦЖК и АММ в системном кровотоке.

Использование микробных метаболитов в качестве биологических маркеров открывает широкую перспективу для разработки способов оценки тяжести нарушений энтерального и системного гомеостаза при воздействии токсиканта, прогноза исхода отравления, а также для мониторинга эффективности проводимой терапии пораженных.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 15, 17, 19–23, 26–29 см. в References)

- Ардатская М.Д. *Пробиотики, пребиотики и метабиотики в клинической практике: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. <https://doi.org/10.33029/9704-8162-2-PRO-2024-1-264>
- Белобородова Н.В., Мороз В.В., Осипов А.А., Бедова А.Ю., Оленин А.Ю., Гетсина М.Л. и соавт. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенольных кислот в сыворотке крови человека. *Биохимия*. 2015; 80(3): 449–55. <https://doi.org/10.1134/s0006297915030128>
- Белобородова Н.В., Ходакова А.С., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. Микробный путь образования фенольных кислот в организме человека. *Биохимия*. 2009; 74(12): 1657–63. <https://doi.org/10.1134/s0006297909120086>
- Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С., Черневская Е.А., Хабиб О.Н. Происхождение и клиническое значение низкомолекулярных фенольных метаболитов в сыворотке крови человека. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5: 65–72
- Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8(4): 42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
- Белобородова Н.В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019; 15(6): 62–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-62-79>
- Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14(5): C96–C119. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119>
- Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Черневская Е.А. Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(3): 202–8. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-3-202-208>
- Сидоров С.П., Булка К.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимиров О.О., Кузьмин А.А. и др. Структурные изменения тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом. *Медлайн.ру*. 2023; 24(36): 473–87. <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art36.html>
- Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимиров О.О., Жаковко Е.Б. и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022; 19 (2): 142–62. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162>
- Сидоров С.П., Булка К.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимиров О.О., Кузьмин А.А. и др. Характеристика синдрома диареи при ипритной интоксикации у крыс. *Медлайн.ру*. 2023; 24(56): 760–70. <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art56.html>
- Гизингер О.А. Роль коротко- и среднецепочечных жирных кислот в реакциях гомеостатического регулирования. *Терапевт*. 2021; 9: 45–51. <https://doi.org/10.33920/med-12-2109-05>
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Миушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 117(5): 13–50.
- Федотчева Н.И., Литвинова Е.Г., Осипов А.А., Оленин А.Ю., Мороз В.В., Белобородова Н.В. Влияние микробных метаболитов фенольной природы на активность митохондриальных ферментов. *Биофизика*. 2015; 60(6): 1118–24. <https://doi.org/10.1134/s0006350915060068>
- Федотчева Н.И., Теплова В.В., Белобородова Н.В. Участие фенольных кислот микробного происхождения в дисфункции митохондрий при сепсисе. *Биологические мембраны*. 2010; 27(1): 60–6. <https://doi.org/10.1134/s1990747810010083>

## REFERENCES

- Wishart D., Oler E., Peters H., Guo A., Girod S., Han S. et al. MiMeDB: the Human Microbial Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2023; 51: D611–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac868>
- Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., Wolever T., Comelli E. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr. Diabetes*. 2014; 4, June.: e121. <https://doi.org/10.1038/ndt.2014.23>
- Maslowski K.M. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009; 461: 1282–6. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
- Ардатская М.Д. *Пробиотики, пребиотики и метабиотики в клинической практике: руководство для врачей* [Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v klinicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej]. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. <https://doi.org/10.33029/9704-8162-2-PRO-2024-1-264> (in Russian)

5. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Yu., Olenin A.Yu., Getsina M.L. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biohimiya*. 2015; 80(3): 449–55. <https://doi.org/10.1134/s0006297915030128> (in Russian)
6. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bayramov I.T., Olenin A.Yu. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body. *Biohimiya*. 2009; 74(12): 1657–63. <https://doi.org/10.1134/s0006297909120086> (in Russian)
7. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Hodakova A.S., Chernenkaya E.A., Habib O.N. Low-molecular phenol metabolites in blood serum: origin and clinical significance. *Anesthesiologiyay i Reanimatologiyay*. 2012; 5: 65–72. (in Russian)
8. Beloborodova N.V. Integration of human metabolism and its microbiome in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8(4): 42–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42> (in Russian)
9. Beloborodova N.V. Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates). *Obshchaya reanimatologiya*. 2019; 15(6): 62–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-62-79> (in Russian)
10. Chernenkaya E.A., Beloborodova N.V. Gut microbiota in critical conditions (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14(5): 96–119. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119> (in Russian)
11. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Chernenkaya E.A. Participation of aromatic microbial metabolites in the development of severe infection and sepsis. *Anesthesiologiya and Reanimatologiya*. 2016; 61(3): 202–8. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-3-202-208> (in Russian)
12. Sidorov S.P., Bulka K.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Kuz'min A.A., et al. Structural changes in the small intestine during modeling of inhalation damage by sulfur mustard. *Medline.ru*. 2023; 24(36): 473–87. <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art36.html> (in Russian)
13. Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Zhakovko E.B., et al. Morphofunctional changes in the gastrointestinal tract during intoxication with sulfur mustard. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2022; 19(2): 142–62. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162> (in Russian)
14. Sidorov S.P., Bulka K.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Kuzmin A.A., et al. Characteristics of diarrhea syndrome in rats with mustard gas intoxication. *Medline.ru*. 2023; 24(56): 760–70. <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art56.html> (in Russian)
15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986.
16. Gizinger O.A. The role of short- and medium-chain fatty acids in homeostatic regulation reactions. *Terapevt*. 2021; 9: 45–51. <https://doi.org/10.33920/med-12-2109-05> (in Russian)
17. Roediger W.E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*. 1980; 21(9): 793–8. <https://doi.org/10.1136/gut.21.9.793>
18. Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobrica V.P., Zaharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., et al. Colon dysbacteriosis dysbiosis: modern state of the problem, comprehensive Diagnosis and treatment correction. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 117(5): 13–50. (in Russian)
19. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbiol. Ecol. Health Dis.* 2000; 2: 240–6. <https://doi.org/10.1080/089106000750060495>
20. Venegas D.P., Fuente M.D., Landskron G., Gonzalez M.G., Quera R., Dijkstra G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
21. Nastasi C., Candela M., Bonfeld C.M., Geqslar C., Hansen M., Krejsgaard T., et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16148. <https://doi.org/10.1038/srep16148>
22. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012; 336(6086): 1262–7. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
23. Nithin K.K., Patil P., Bhandary S.K., Haridas V., Kumari N.S., Sarathkumar E., et al. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? *F1000Res*. 2021; 10: 273. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51786.1>
24. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Ocipov A.A., Olenin A. Yu., Moroz V.V., Beloborodova N.V. The effects of phenolic microbial metabolites on the activities of mitochondrial enzymes. *Biofizika*. 2015; 60(6): 1118–24. <https://doi.org/10.1134/s0006350915060068> (in Russian)
25. Fedotcheva N.I., Teplova V.V., Beloborodova N.V. Participation of phenolic acids of microbial origin in mitochondrial dysfunction in sepsis. *Biologicheskije membrany*. 2010; 27(1): 60–6. <https://doi.org/10.1134/s1990747810010083> (in Russian)
26. Beloborodova N., Moroz V., Bedova A., Sarshor Y., Osipov A., Chernenkaya K. High levels of phenyl carboxylic acids reflect the severity in ICU patients and affect phagocytic activity of neutrophils. *Critical Care*. 2016; 20(1): 3.
27. Beloborodova N.V., Bairamov I., Olenin A., Fedotcheva N.I. Effect of phenolic acids originating from microbes on mitochondria and neutrophils. *Critical Care*. 2012; 16(3): 26. <https://doi.org/10.1186/cc11713>
28. Schmidt S., Westhoff T.H., Krauser P., Zidek W., van der GietSchmidt M.S. The uraemic toxin phenylacetic acid increases the formation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(1): 65–71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm475>
29. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., et al. Metabolic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS ONE*. 2014; 9 (1): e87538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087538>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сидоров Сергей Павлович** – кандидат мед. наук, начальник отдела ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [sidorovsp@gmail.com](mailto:sidorovsp@gmail.com)

**Алешина Ольга Игоревна** – кандидат биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Цой Дмитрий Васильевич** – кандидат биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Никифоров Александр Сергеевич** – доктор биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Жаковко Екатерина Борисовна** – кандидат биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Кузьмин Андрей Александрович** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Sergej P. Sidorov**, Candidate of Medical Science, Head of Research Department of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1614-6023> E-mail: [sidorovsp@gmail.com](mailto:sidorovsp@gmail.com)

**Olga I. Aleshina**, Candidate of Biological Science, Senior Research Scientist of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0323-9511> E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Dmitriy V. Tsoy**, Candidate of Biological Science, Senior Research Scientist of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4230-7134> E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Aleksandr S. Nikiforov**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4592-5352> E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Ekaterina B. Zhakovko**, Candidate of Biological Science, Senior Research Scientist of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0009-5733-9148> E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

**Andrey A. Kuzmin**, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Scientist of the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0005-2899-1613> E-mail: [gniivm\\_2@mail.ru](mailto:gniivm_2@mail.ru)

