

**СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ
VI МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ ПРИКАСПИЙСКИХ ГОСУДАРСТВ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ»**

**COLLECTION OF SCIENTIFIC ARTICLES ON MATERIALS
VI INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL
CONFERENCES OF THE CASPIAN STATES
"TOPICAL ISSUES OF MODERN MEDICINE"**

3.1.9. Хирургия
(медицинские науки)

УДК: 616.381-002:612.398.131
doi: 10.17021/2021.2.3.6.10

**ДЕТОКСИКАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ПРИ ЭШЕ-
РИХИОЗНОМ ПЕРИТОНИТЕ У КРЫС**

Алексей Александрович Жидовинов¹, Владислав Сергеевич Чукарев²

^{1,2} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

¹ zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru

² vlasad@list.ru

Аннотация. Проведено экспериментальное изучение влияния различных энтеросорбентов на течение эшерихиозного перитонита у крыс. Среди сорбентов, применяемых перорально при перитонитах, вызванных *E. Coli* у подопытных крыс, наивысшую сорбционную активность продемонстрировали энтеродез и Фортранс, являющиеся синтетическими производными поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля с молекулярными массами 12600 и 4000 соответственно.

Ключевые слова: эшерихиозный перитонит, моделирование у крыс, влияние энтеросорбентов.

Для цитирования: Жидовинов А.А., Чукарев В.С. Детоксикационные свойства некоторых энтеросорбентов при эшерихиозном перитоните у крыс // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 3. С. 6–10.

DETOXIFICATION PROPERTIES OF CERTAIN ENTEROSORBENTS IN ESCHERICHIOSE PERITONITIS IN RATS

Alexei A. Zhidovinov¹, Vladislav S. Chukarev²

^{1,2} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

¹ zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru

² vlasad@list.ru

Abstract. An experimental study of the influence of various enterosorbents on the course of Escherichiosis peritonitis in rats was carried out. The greatest effect of enterosorption was achieved with the enteral administration of enterodesis, created on the basis of low molecular weight polyvinylpyrrolidone (molecular weight 12,600 daltons) and Fortrans (PEG-4000).

Key words: Escherichiosis peritonitis, modeling in rats, influence of enterosorbents.

For citation: Zhidovinov A.A., Chukarev V.S. Detoxification properties of certain enterosorbents in escherichiose peritonitis in rats // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021 : 2 (3): 6–10 (In Russ.).

Актуальность. Следствием распространенного гнойного перитонита с развитием гнойно-некротических процессов в органах брюшной полости является формирование системной воспалительной реакции в форме эндотоксикоза и полиорганной недостаточности [3]. Помимо воспаления в брюшине, большой вклад в развитие эндотоксикоза при перитоните вносит дисфункция кишечника [4]. В комплексном лечении распространенного перитонита важнейшим показателем является эффективность санации брюшной полости с включением в нее новейших антисептиков и антибиотиков. Однако, в последние годы темпы появления штаммов патогенных микроорганизмов, резистентных к антимикробным препаратам, снижает возможности антибактериальной терапии в лечении перитонита и активизируют поиск новых антисептиков и средств, основанных на новых принципах лечения перитонита [7]. Универсальное антимикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробов и анаэробов проявляют гипохлорит натрия [5], озон [9], перфторан [1], монооксид азота (NO-терапии) [10], материалы на основе наносеребра, а также различные варианты лазерной и фотодинамической терапии [6].

Сорбенты в кишечнике, особенно паралитическом, фиксируют и инактивируют токсины, в связи с чем остаются перспективным классом веществ, используемых в лечении перитонита [3]. К требованиям, предъявляемым к сорбентам для лечения перитонита, относится их способность связывать большое число различных классов токсинов, возможность одинаково хорошо влиять на процессы в различных отделах кишечника, и при этом не всасываться обратно в кровоток [1]. Включение энтеросорбции и других современных методов лечения гнойного перитонита, приводит к более эффективной элиминации инфекционного агента, что в конечном итоге уменьшает энтеральную недостаточность [9].

Для контроля течения эндотоксикоза у подопытных животных с перитонитом в присутствии различных энтеросорбентов оценивали два общеизвестных и один принципиально новый показатель интоксикации в крови у крыс [9].

Цель: сравнительное изучение эффективности энтеросорбентов различных групп на лабораторной модели разлитого гнойного перитонита у белых нелинейных крыс, индуцированного внутрибрюшинным введением в брюшную полость взвесь *E. Coli*.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 42 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-240 г из питомника лабораторных животных ФГБУ «НИИ по изучению лепры» МЗ РФ (г. Астрахань), согласно принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). В соответствии с целью, животные были распределены на 7 групп по 6 крыс, которым моделировали перитонит однократным внутрибрюшинным введением взвеси 1×10^{15} микробных тел *E. Coli* в 1 мл физиологического раствора. Через 72 часа после внутрибрюшинных инъекций под эфирным наркозом путем декантации осуществляли эвтаназию животных с последующим забором сыворотки крови, полученной из яремной вены лабораторных животных. В качестве контроля использовали образцы сывороток крови крыс, взятых из хвостовой вены за неделю до начала эксперимента.

В крови крыс всех групп определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), а в плазме уровень молекул средней массы (МСМ) [8] и концентрацию термостабильного альбумина модифицированным фотоколориметрическим способом [2].

Животные всех групп в течение двух дней 4 раза в день перорально получали различные варианты энтеросорбентов. В качестве сорбентов мы использовали активированный уголь и коллоидный кремний (полисорб) и кремнийорганический полимер (энтеросгель), высокомолекулярные производные лигнина (полифепан), поливинилпирролидона (энтеродез), полиэтиленгликоля (фортранс).

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрическую статистику с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия между выборками считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Падежа среди крыс после использования указанной дозы *E. Coli* для моделирования перитонита на протяжении первых трех дней эксперимента не наблюдалось. Однако, после вскрытия выведенных из эксперимента животных у всех крыс имелся разлитой гнойный перитонит и парез кишечника. Для крыс с перитонитом с первых дней было характерно вялое поведение, адинамичность, отказ от воды и пищи.

О наличии у крыс с перитонитом признаков эндотоксикоза различной степени тяжести свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) изменение у них в крови уровней концентрации МСМ, ЛИИ и термостабильного сывороточного альбумина. Различные энтеросорбенты по-разному влияли на изменение индикаторов эндотоксикоза, о чем свидетельствовала разная степень их нормализации в хо-

де эксперимента (табл. 1). Из 6 исследованных энтеросорбентов только энтеродез, фортранс и энтеросгель (табл. 1) успешно восстанавливали концентрацию ОКА до $34,0 \pm 1,61$, $35,0 \pm 1,61$ и $34,0 \pm 1,61$ г/л соответственно.

Таблица 1

Уровни маркеров эндотоксикоза в крови у крыс с эшерихиозным распространенным перитонитом при различных вариантах энтеросорбции

Показатели	(Контроль+) До опыта (n=42)	(Контроль-) Глюкоза (n=6)	Уголь (n=6)	Полисорб (n=6)	Полифепан (n=6)	Энтеродез (n=6)	Фортранс (n=6)	Энтеросгель (n=6)
Альбумин (ОКА), г/л	$38,0 \pm 1,48$	$27,4 \pm 1,94^*$	$30,1 \pm 0,84^*$	$32,7 \pm 1,08^*$	$33,6 \pm 0,94^*$	$34,0 \pm 1,61$	$35,0 \pm 1,61$	$34,0 \pm 1,61$
Термостабильная изоформа альбумина (ТИФ-СА), г/л	$2,0 \pm 0,24$	$3,6 \pm 0,43^*$	$3,7 \pm 0,42^*$	$3,2 \pm 0,28^*$	$3,1 \pm 0,35^*$	$2,7 \pm 0,29$	$2,5 \pm 0,29$	$2,2 \pm 0,29^{\wedge}$
Отношение ТИФ-СФА/ОКА (%)	$5,2 \pm 0,62$	$13,1 \pm 2,13^*$	$12,5 \pm 2,59^*$	$9,9 \pm 1,63^*$	$9,2 \pm 0,91^*$	$8,0 \pm 1,08^{\wedge}$	$7,0 \pm 1,08^{\wedge}$	$6,5 \pm 1,08^{\wedge}$
ЛИИ, (Ед)	$1,0 \pm 0,17$	$7,4 \pm 0,48^*$	$6,9 \pm 0,75^*$	$4,1 \pm 0,83^*$	$3,1 \pm 0,61^{\wedge}$	$2,4 \pm 0,34^{\wedge}$	$2,4 \pm 0,34^{\wedge}$	$2,4 \pm 0,34^{\wedge}$
МСМ ₂₅₄ , опт/ед	$0,23 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,10^*$	$0,79 \pm 0,12^*$	$0,43 \pm 0,09^*$	$0,27 \pm 0,05^{\wedge}$	$0,39 \pm 0,08^{\wedge}$	$0,32 \pm 0,08^{\wedge}$	$0,35 \pm 0,08^{\wedge}$
Степень эндотоксикоза	–	ЭИ III ст	ЭИ II ст	ЭИ II ст	ЭИ II ст	ЭИ I ст	ЭИ I ст	ЭИ I ст

Примечание: * – достоверные значения по сравнению с положительным контролем ($p < 0,05$);

^ – достоверные значения по сравнению с отрицательным контролем ($p < 0,05$)

Энтеродез, фортранс и энтеросгель эффективно снижали ЛИИ в 3 раза с 7,4 до 2,4 Ед (табл. 1). В группах крыс, получавших в качестве энтеросорбентов активированный уголь, полисорб и полифепан, эффект детоксикации были менее выражен (таб. 1).

Однако, полифепан значительно снижал уровни МСМ практически до нормы: $0,27 \pm 0,05$ оптических единиц. Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о большей эффективности энтеросорбентов, относящихся к синтетическим полимерам энтеродезу, фортрансу и энтеросгелю, чем уголь активированный, полисорб и полифепан.

На это указывают более низкие значения ЛИИ, МСМ, термостабильного альбумина. Таким образом, проведя анализ зависимости показателей ЛИИ, МСМ, термостабильного альбумина от наличия и степени интоксикации, мы подтвердили, что все три маркера интоксикации достаточно точно отражают у крыс наличие эндотоксикоза вследствие развития разлитого эшерихиозного перитонита.

Заключение. Заражение крыс внутрибрюшинной инъекцией штаммом *E. Coli* в дозах 1×10^{15} микробных тел приводит к развитию у них гнойного разлитого перитонита, а в крови животных повышается концентрация всех трех индикаторов эндотоксикоза.

Наибольший эффект энтеросорбции достигнут при энтеральном введении энтеродеза, созданного на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона (молекулярная масса 12600 дальтон) и Фортранса или макрогола-4000, созданного на основе низкомолекулярного полиэтиленгликоля (ПЭГ-4000), который способен сорбировать на своей поверхности токсины и образовывать с ними нетоксичные комплексы. Они активизирует двигательную функцию кишечника, уменьшает кишечную секрецию и таким образом способствует стабилизации водно-электролитного баланса организма. Полифепан, получаемый из хвойной древесины в виде лигнина, содержит около 20 % гидроцеллюлозы, обладает высокой сорбционной активностью в отношении молекул средней массы (МСМ).

Таким образом, среди сорбентов, применяемых перорально при перитонитах, вызванных *E. Coli* у подопытных крыс, наивысшую сорбционную активность продемонстрировали энтеродез и Фортранс, являющиеся синтетическими производными поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля с молекулярными массами 12600 и 4000 соответственно.

Список источников

1. Жидовинов А.А., Алешин Д.А. Пат. № 2317593 Рос. Федерация, МПК 51 G 09 В 23/28. Способ диагностики стадии энтеральной недостаточности при распространенном перитоните в эксперименте. Заявитель и патентообладатель Астраханский ГМУ. № 2006122238/14; заявл. 21.06.2006; опубл. 20.02.2008. Бюллетень № 5 С. 719.
2. Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Луцева О.А., Мусагалиев А.А., Коханов А.В., Воронкова М.Ю. Уровни сывороточного термостабильного альбумина как маркера степени тяжести перитонита // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4-5 октября 2018 г.). Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ. 2018. С. 69–71.
3. Коханов А.В., Кчибеков Э.А., Луцева О.А., Мусагалиев А.А. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25588>.
4. Кашафеева А.А., Гаймоленко С.Г., Дамдинов Р.И. Оптимизация местного применения раствора гипохлорита натрия при экспериментальном перитоните // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 117–127.
5. Панфилова В.Е., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9, № 6. С. 3–39.
6. Вильцанюк А.А., Геращенко И.И. Энтеросорбция в комплексном лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Харьков: Альфа-ПИК, 2009. 128 с.
7. Суздальцев И.В., Боташева В.С., Демьянова В.Н., Пыхтин Ю.Ю., Пустий С.А., Панченко А.С. Эффективность лечения перитонита у экспериментальных животных в зависимости от способа санации брюшной полости // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 4. С. 344–348.
8. Коханов А.В., Воронкова М.Ю., Луцева О.А., Гаджиев Г.А. Пат. 2618447 Рос. Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01) Способ оценки степени тяжести интоксикации. Заявитель и патентообладатель Астраханский ГМУ. № 2015135416; заявл. 20.08.2015; опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13. 11 с.
9. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
10. Грызунов Ю.А., Гринберг А.А., Ступин В.А., Родоман Г.В., Мусселиус С.Г., Федоровский Н.М., Добрецов Г.Е., Черныш Т.И., Шалаева Т.И., Пар В.И., Васина Н.В., Сыромятникова Е.Д., Наумов Е.К. Информативность показателя «эффективная концентрация альбумина» при распространенном перитоните: данные многоцентрового исследования // Анестезиология и реаниматология. 2003. № 6. С. 32–35.

References

1. Zhidovinov A.A., Aleshin D.A. A method for diagnosing the stage of enteral insufficiency with widespread peritonitis in the experiment. Patent RF, no. 2317593, 2008. (In Russ.).
2. Zurnadzh'yants V.A., Kchibekov E.A., Lutseva O.A., Musagaliev A.A., Kokhanov A.V., Voronkova M.Yu. Serum thermostable albumin levels as a marker of the severity of peritonitis. Materials of the III International conference of the Caspian states "Topical issues of modern medicine." Astrakhan. Astrakhan State Medical University. October 4-5, 2018: 69–71. (In Russ.).
3. Kokhanov A.V., Kchibekov E.A., Lutseva O.A., Musagaliev A.A. Levels of serum ferritin and thermostable albumin fraction in blood in patients with appendicular peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2016. №6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25588>. (In Russ.).
4. Kashafeeva A.A., Gaymolenko S.G., Damdinov R.I. Optimization of local application of sodium hypochlorite solution in experimental peritonitis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* = Zabaikalsky Medical Vestnik. 2017; (1): 117–127. (In Russ.).
5. Panfilova V.E., Taranushenko T.E. The use of enterosorbents in clinical practice. *Pediatricskaya farmakologiya* = Pediatric Pharmacology. 2012; 9 (6): 3–39. (In Russ.).
6. Vil'tsanyuk A.A., Gerashchenko I.I. Enterosorption in the complex treatment of acute surgical diseases of the abdominal organs. Kharkov: Alpha-PIK. 2009: 128. (In Russ.).
7. Suzdal'tsev I.V., Botasheva V.S., Dem'yanova V.N., Pykhtin Yu.Yu., Pustiy S.A., Panchenko A.S. The effectiveness of the treatment of peritonitis in experimental animals, depending on the method of sanitation of the abdominal cavity. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* = Medical news of the North Caucasus. 2015; 10 (4): 344–348. (In Russ.).
8. Kokhanov A.V., Voronkova M.Yu., Lutseva O.A., Gadzhiev G.A. Method for assessing the severity of intoxication. Patent RF, no. 22618447, 2017. (In Russ.).
9. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Indicators of blood and leukocyte index of intoxication in assessing the severity and determining the prognosis in inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2006; (6): 50–53. (In Russ.).

10. Gryzunov Yu.A., Grinberg A.A., Stupin V.A., Rodoman G.V., Musselius S.G., Fedorovskiy H.M., Dobretsov G.E., Chernysh T.I., Shalaeva T.I., Par V.I., Vasina N.V., Syromyatnikova E.D., Naumov E.K. Informative value of the indicator "effective concentration of albumin" in generalized peritonitis: data from a multicenter study. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2003; (6): 32–35. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Жидовинов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

В.С. Чукарев, аспирант кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Information about the authors

A.A. Zhidovinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

V.S. Chukarev, post-graduate student of Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.*

* Статья поступила в редакцию 18.06.2021; принята к публикации 27.08.2021.
The article was submitted 18.06.2021; accepted for publication 27.08.2021.