

## МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

Чепурных Е.Е.<sup>1,2</sup>, Шурыгина И.А.<sup>1</sup>, Фадеева Т.В.<sup>1</sup>, Григорьев Е.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, e-mail: [iscst@mail.ru](mailto:iscst@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск

---

Гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости – распространенная медицинская проблема, приводящая к летальности почти в 90% случаев. Перитонит занимает первое место в структуре гнойных осложнений в хирургии. Несмотря на развитие медицинских технологий прогнозирования и лечения гнойного перитонита, послеоперационная летальность не имеет тенденции к снижению. До сих пор не прекращаются исследования, направленные на поиски оптимального метода лечения гнойного перитонита, а для этого необходима легко воспроизводимая экспериментальная модель гнойно-воспалительного процесса брюшной полости. В настоящий момент известны различные экспериментальные модели гнойного перитонита с использованием повреждения полых органов, введением полимикробных взвесей в брюшную полость и комбинации факторов повреждения. Современные тенденции моделирования гнойного перитонита направлены на максимальное приближение модели к действующим хирургическим технологиям. В обзоре проведены анализ и систематизация различных способов моделирования гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости с применением различных факторов. Рассмотрены преимущества и недостатки существующих на современном этапе экспериментальных моделей распространенного гнойного перитонита. Разнообразие предложенных экспериментальных моделей распространенного гнойного перитонита отражает нерешенность проблемы и перспективность направления для научных изысканий.

---

Ключевые слова: брюшная полость, перитонит, эксперимент, модель, микробная взвесь.

## MODELING OF DIFFUSE PURULENT PERITONITIS

Chepurnykh E.E.<sup>1,2</sup>, Shurygina I.A.<sup>1</sup>, Fadeeva T.V.<sup>1</sup>, Grigorev E.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> FGBNU Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: [iscst@mail.ru](mailto:iscst@mail.ru);

<sup>2</sup> FGBOU VO Irkutsk State Medical University, Irkutsk

---

Pyoinflammatory diseases of the abdominal cavity is a common medical problem, leading to mortality in up to 90% of cases. Peritonitis takes the first place in the structure of purulent complications in surgery. Despite the development of medical technologies for predicting and treating purulent peritonitis, postoperative mortality has no tendency to decrease. Until now, studies aimed at finding the optimal method for the treatment of purulent peritonitis have not stopped, and this requires an easily reproducible experimental model of the pyoinflammatory process of the abdominal cavity. Currently, various experimental models of purulent peritonitis are known that use damaging hollow organs, the introduction of polymicrobial suspensions into the abdominal cavity, and combinations of damaging factors. The advantages and disadvantages of the currently existing experimental models of widespread purulent peritonitis are considered. Current trends in the modeling of purulent peritonitis are aimed at maximizing the approximation of the model to existing surgical technologies. In the review, an analysis and systematization of various methods for modeling the pyoinflammatory process in the abdominal cavity using various factors is carried out. The variety of proposed experimental models of diffuse purulent peritonitis reflects the unsolved problem and the promising direction for scientific research.

---

Keywords: abdominal cavity, peritonitis, experiment, model, microbial suspension.

Перитонит, несмотря на совершенствование вопросов ранней диагностики, разработку эффективных методов лечения, занимает одно из первых мест в структуре гнойно-воспалительных осложнений и является непосредственной причиной летальности 50–86% больных после абдоминальных операций [1, 2].

Ежегодно в России выполняется более 300 000 операций по поводу острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости. У 15–25% больных течение этих заболеваний осложняется перитонитом [3].

Лечение тяжелых форм перитонита до настоящего времени продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины, в связи с чем особое значение имеет изучение факторов прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните с целью своевременного патогенетического влияния на них [4, 5].

Перитонит является полиэтиологичным заболеванием, его причиной может стать любое нарушение целостности или проницаемости стенок органов желудочно-кишечного тракта. Этиология заболевания связана с самой разнообразной флорой, среди которой присутствуют как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы [6, 7]. Для изучения патогенетических механизмов развития, а также для разработки способов профилактики и лечения существует множество экспериментальных моделей гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости.

Цель исследования: проведение анализа экспериментальных моделей распространенного гнойного перитонита на основании литературных данных.

Одним из основных условий при разработке экспериментального перитонита считаются воспроизводимость и однотипность развития заболевания, что, несомненно, влияет на результаты проводимого экспериментального исследования. В настоящий момент существуют разнообразные экспериментальные модели распространенного перитонита, но все они имеют свои преимущества и недостатки [8].

Известные экспериментальные модели перитонита можно разделить на несколько групп: первая – с использованием бактериального загрязнения брюшной полости культурами патогенных микроорганизмов или путем вскрытия просвета толстой кишки [9, 10]; вторая – наложение лигатур на кишку, введение в брюшную полость, полость кишки инородных тел [10–12]; третья – сочетание первой и второй методик [9, 12].

Нами проанализированы экспериментальные работы по моделированию гнойного перитонита, приближенные по течению заболевания к реальным клиническим проявлениям.

Предложено множество моделей с введением в брюшную полость экспериментальных животных микробных взвесей. При бактериологических исследованиях установлено, что распространенный гнойный перитонит в большинстве случаев вызывается смешанной аэробно-анаэробной флорой [13]. Аэробная микрофлора обычно представлена семейством энтеробактерий и кокковой флорой, анаэробная – грамотрицательными неклостридиальными бактериями (бактероидами и фузобактериями), при этом в большинстве случаев преобладает анаэробная микрофлора [14–16]. Таким образом, при выборе инфекционного агента для

моделирования распространенного гнойного перитонита наиболее часто используются кишечная палочка, энтерококк, стафилококк, синегнойная палочка и бактероиды, в некоторых случаях – пепто- и стрептококки.

Так, D.H. Ahrenholz, R.L. Simmons (1980) проводили исследование по использованию *Escherichia coli* для моделирования перитонита. Доказано, что взвесь *Escherichia coli* в физиологическом растворе при внутрибрюшинном введении животным (крысам) вызывает развитие сепсиса и приводит к 100%-ной летальности. При этом при имплантации фибринового сгустка, содержащего *Escherichia coli* ( $LD_{50}=5-7 \times 10^8$  колониеобразующих единиц/мл), 10-дневная летальность составила 90%. Полученная модель позволила изучать течение перитонита и применение новых лекарственных средств [17].

Y.C. Ren с соавторами (2016) показали в эксперименте влияние различных концентраций культуры *Escherichia coli* на индукции бактериального перитонита. Мышам внутрибрюшинно вводили 1,0 мл препаратов *Escherichia coli*, содержащих  $0,4$ ,  $0,8$ ,  $1,6$  и  $2,4 \times 10^8$  КОЕ/мл в стерильном физиологическом растворе соответственно. Выживаемость мышей контролировали каждые 4 ч в течение 4 суток. Примерно через 6 ч после заражения у 10 мышей, получивших  $2,4 \times 10^8$  КОЕ *E. coli*, 8 из 10 мышей –  $1,6 \times 10^8$  КОЕ *Escherichia coli*, и 5 из 10 мышей, получивших  $0,8 \times 10^8$  КОЕ *E. coli*, начали проявляться множественные неврологические симптомы, включая подавленное поведение, ступенчатую походку и дрожь, но эти явления не наблюдались у всех 10 мышей, получивших  $0,4 \times 10^8$  КОЕ *Escherichia coli*. Через 72 ч после заражения 80%, 60% и 40% мышей, инфицированных  $2,4$ ,  $1,6$  и  $0,8 \times 10^8$  КОЕ *Escherichia coli* соответственно, умерли, но все же 100% мышей, которые были инфицированы  $0,4 \times 10^8$  КОЕ *E. coli*, выжили. Результаты показали, что инфицирование *E. coli* в дозах  $1,6 \times 10^8$  КОЕ и  $2,4 \times 10^8$  КОЕ могло вызвать септический перитонит у мышей [18].

Известна модель гнойного перитонита, включающая внутрибрюшинное введение микробной аэробно-анаэробной взвеси *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*. Экспериментальному животному (собаке) в стерильных условиях шприцем с толстой иглой в верхний этаж брюшной полости вводят двухкомпонентную взвесь, состоящую из равных количеств *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*, в дозах 2–4 млрд микробных ЕД на 1 кг веса. Затем через 6–24 ч повторно вводят эту же смесь в таких же дозах в нижний этаж брюшной полости [19]. Ту же модель возможно воспроизвести у крыс [7]. Результаты использования модели показывают, что гибель лабораторных животных составляет не менее 90%, что обусловлено развитием острого тяжелого перитонеального сепсиса [20], и не позволяют изучать основные механизмы и динамику развития перитонита.

А.А. Глухов, И.Н. Банин (2000) предложили модель с внутрибрюшинным чрескатетерным введением микробной взвеси в брюшную полость экспериментального животного (собаки). Отличительной особенностью способа является предварительное введение в брюшную полость крови животного того же вида (7–10 мл/кг массы тела). Авторы основывались на том, что наличие крови в брюшной полости является отличным субстратом для последующего размножения микрофлоры. Установку катетеров в брюшную полость с целью воспроизведения распространенного гнойного перитонита проводят в отлогих местах брюшной полости (поддиафрагмальных пространствах, боковых каналах живота, малом тазу и в центральной части брюшной полости). По прошествии суток трехкратно, с шестичасовыми промежутками через катетеры вводят микробную взвесь, состоящую из *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Peptococcus* в равных соотношениях. Трехкратное постепенное введение взвеси необходимо для исключения развития перитонеального сепсиса у животных. При первом введении объем взвеси составляет 50–55 млрд микробных ЕД /кг массы тела животного, при втором и третьем – по 20–25 млрд микробных ЕД/кг. Развитие клиники токсической стадии острого распространенного перитонита происходит в течение 36 ч от момента микробного заражения. Летальность составляет 90–95% в случае отсутствия необходимого лечения [21].

С. Stamme et al. (1999) предложили внутрибрюшинное введение суспензии *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Staphylococcus* в разных концентрациях – 0,125, 0,25, 0,5, и 1,0 мл/кг веса животного в объеме 0,3 мл. Уже в течение первых часов после заражения у животных появились признаки интоксикации, при этом двухдневная летальность колебалась от 33% до 70% в зависимости от концентрации микробной взвеси. При этом авторы отметили, что образуются интраабдоминальные абсцессы, которые являются причиной абдоминального сепсиса [22].

Некоторые авторы предлагают использовать в качестве инфекта каловые взвеси лабораторных животных. Так, Ю.Ю. Блинков с соавт. (2008) лабораторному животному (крысе) в брюшную полость вводили профильтрованную 10%-ную взвесь содержимого слепой кишки в изотоническом растворе хлорида натрия (1,0 мл на 100 г массы тела животного). Использовали каловую взвесь животного того же вида, при этом важно ввести взвесь сразу после приготовления, не позднее чем через 20 мин. При воспроизведении модели летальность на первые сутки составила 20%. К 14-м суткам, при введении профильтрованной 10%-ной каловой взвеси в дозе 0,5 мл на 100 г массы животного, она достигала 60%. Такая летальность позволяет использовать данный способ для изучения течения перитонита [23, 24].

В свою очередь, группа ученых под руководством М. Вауер (2011), пытаясь преодолеть недостатки различных моделей, разработала модель полимикробного перитонита у крыс на основе внутрибрюшинной инъекции определенного объема фекалий, полученных от трех здоровых невегетарианских доноров [25]. Технически модель относительно проста в исполнении. Суспензию стула 1,75 мл/кг веса тела разбавляли (1:4) физиологическим раствором и вводили канюлей 21G в брюшную полость. Уже через 2 ч после инъекции наблюдалось ухудшение состояния животных. Через 40 ч после заражения ни одно из животных не выжило. Предлагаемая модель показала гемодинамические и физиологические изменения, аналогичные таковым при гнойном перитоните, она воспроизводима и может быть стандартизирована. Эта модель также была исследована М. Lee et al. (2016), которые проанализировали эффекты увеличения объемов перитонеальных инъекций суспензии (5,0, 7,5, 10 и 15 мл/кг) слепой кишки и продемонстрировали дозозависимую смертность. Все крысы в группе 5,0 мл/кг выжили в течение 14 дней, тогда как все крысы в группе 15 мл/кг умерли в течение 24 ч. Выживаемость в группах 7,5 мл/кг и 10 мл/кг составила 60% и 30% соответственно [26].

Недостатком вышеуказанных способов является то, что для их использования нужно предварительно провести забор содержимого слепой кишки у животного для последующего приготовления инфицирующей смеси.

Несмотря на то что при перитоните микробный пейзаж очень разнообразен, Б.А. Рейс, А.Б. Рейс (2011) предложили выполнять инфицирование брюшины лабораторным животным (крысам) бактериальной культурой *Escherichia coli* «O-111» в дозе 14 млрд микробных тел на 100 г массы. Отличительной особенностью являлось внесение *Escherichia coli* в 20%-ный раствор маннитола. Введение в брюшную полость бактериальной культуры выполняли пункционно через иглу. Авторы описывают хорошую воспроизводимость распространенного перитонита с 7-суточной летальностью 100% [27].

В.А. Косинец (2011) описал метод моделирования распространенного гнойного перитонита, в котором использовали микробную смесь, состоящую из равных количеств аэробов (*Escherichia coli*, штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и анаэробов (*Bacteroides fragilis*, штамм 323). Стерильным шприцем пункционно микробную смесь вводили в брюшную полость животных (кроликов) из расчета 6 млрд микробных тел на 1 кг массы. Модель разработана для изучения использования новых методов лечения распространенного перитонита [28].

В отличие от других исследователей, М.Ф. Заривчацкий с соавт. (2016) предложили использовать полимикробную смесь для получения распространенного перитонита. В эксперименте у крыс в брюшную полость вводили взвесь микробных культур (в объеме

20,0 мл на 1,0 кг веса животного из расчета 6 млрд микробных тел на 100 г веса животного) микроорганизмов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных острым аппендицитом, острым холециститом или острым панкреатитом, осложненным перитонитом, в следующем соотношении: *Escherichia coli* – 60% концентрации  $3,6 \times 10^9$  микробных тел на 100 г веса животного, *Staphylococcus aureus* – 40% в концентрации  $2,4 \times 10^9$  микробных тел на 100 г веса животного, с последующим введением культуральной питательной среды – мясопептонного бульона в конечном объеме до 20,0 мл на 1,0 кг веса животного [29].

Известен способ моделирования перитонита, при котором исследователи предварительно проводят сенсibilизацию лабораторному животному (кролику) для развития участка некроза париетальной брюшины, которая создается предбрюшинным введением в пупочную область 1,5 мл 10%-ного хлорида кальция. Через 24 ч в правом и левом подреберьях, правой и левой паховой областях внутрибрюшинно в четырех точках выполняли инстилляцию эндотоксина *Escherichia coli* в объеме 1 мл/кг массы и 10% каловой взвеси из свежих фекалий этих же животных, приготовленной на изотоническом растворе хлорида натрия и однократно профильтрованной через двойной слой марли, в дозе по 2,0 мл в каждую из четырех точек. Распространенный гнойный перитонит формируется через 48–72 ч в 100% случаев [30].

Недостатком способов с использованием микробных взвесей служит то, что моделирование воспалительного процесса в брюшной полости является сложным и трудоемким, требует выращивания культур микроорганизмов, их сложной дозировки и многократного введения [23]. Кроме того, предложенное соотношение культур микроорганизмов не всегда может соответствовать микробиоценозу содержимого кишечника. Микробный пейзаж перитонеального экссудата обладает достаточной вариабельностью, а также видовой специфичностью. Кроме того, введение анаэробных микроорганизмов, приготовленных в аэробных условиях, не может не снизить их патогенности и вирулентности [23]. При использовании для инфицирования брюшной полости каловой взвеси животных существуют сложности в определении бактериальных агентов, так как без предварительной идентификации бактериальной флоры с использованием специфических сывороток невозможно проведение специфических исследований, в частности иммунологических [27]. Также следует отметить, что состав каловой взвеси у животных довольно нестабилен и во многом зависит от особенностей их кормления. Следующим недостатком можно считать непреднамеренное травмирование органов брюшной полости во время введения микробной взвеси. Помимо этого, в некоторых случаях возможно формирование ограниченного перитонита в связи с введением инфекта в определенный отдел брюшной полости. Таким образом, при использовании

экспериментальных моделей гнойного распространенного перитонита с применением микробных культур сложно получить однотипную динамику развития гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости.

Среди моделей, связанных с непосредственным повреждением стенки кишки, известна модель перитонита, предложенная С.А. Шалимовым с соавт. (1989). В эксперименте собакам проводят рассечение стенки тонкой кишки разрезом в 1–2 см. Поврежденную кишку не ушивают, рану передней брюшной стенки зашивают наглухо. В течение 24–36 ч после операции у животных развивается разлитой перитонит, на третий день без лечения летальность у экспериментальных животных составляет 100% [31].

Интересным можно считать способ моделирования перитонита, предложенный Ф.А. Исмагиловым (2010). Автор использовал для повреждения кишечной стенки эластичный обоюдоострый стержень из нихрома. Стержень погружался в капсулу, состоящую из однородного твердого вещества, тающего при температуре тела, в данном случае использовался лед. Капсула вводилась животным (собакам) через зонд в выбранный отдел кишки. Под действием температуры тела капсула тает, свернутый эластичный обоюдоострый стержень распрямляется и повреждает стенку кишки. При отсутствии интенсивного лечения животные погибали в течение 24–36 ч, летальность экспериментальных животных составила 95–98%. Способ малоинвазивен, бескровен, что является его несомненным достоинством [32].

Среди моделей, воспроизводимых с помощью хирургического вмешательства, заслуживает внимания способ, предложенный G.H.A. Clowes et al. (1968). Авторы осуществляют экспериментальным животным (собакам) перевязку слепой кишки лигатурой. При этом происходит некроз купола слепой кишки одновременно с формированием кишечной непроходимости, что приводит к развитию энтеральной недостаточности и, как следствие, к формированию перитонита. Исследователи показали, что животные уже через 1 сутки после операции имели признаки интоксикации, затем фиксировались повышение температуры и респираторный алкалоз [33]. Впоследствии С.Л. Wright (1971), используя данную модель, описал у всех животных развитие бактериемии [34]. N.T. Ryan et al. (1974), продолжая исследования в этой области, воспроизвели модель на мелких лабораторных животных (крысах), при этом у всех животных наблюдали некроз слепой кишки и кишечную флору в экссудате из брюшной полости при бактериологическом исследовании [35]. Также оказалось, что в течение 7 суток после оперативного вмешательства у многих животных формировался интраабдоминальный абсцесс в зоне слепой кишки без развития картины разлитого перитонита, но при этом у всех животных констатирован абдоминальный сепсис [35, 36].

Учитывая недостатки метода, К.А. Wichterman et al. (1980) описали модель перевязки слепой кишки лигатурой с последующей ее пункцией канюлями 18 G и 22 G [37]. Слепая кишка перевязывается дистально к илеоцекальному клапану и перфорируется с помощью игольчатых проколов. Установлено, что при однократной пункции канюлями 18 G и 22 G однодневная летальность составила 30% и 22% соответственно, к 5-м суткам – 90% и 77%. При этом при нанесении на кишку двух проколов канюлей 18 G однодневная летальность составила 75%, достигая в 5-м суткам 94%. При бактериологическом исследовании экссудата получен высеv: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus* [37, 38, 39].

А.В. Новосельцев с соавт. (2009) предложили дополнить модель К.А. Wichterman et al. (1980) обязательной резекцией большого сальника, учитывая его функциональные особенности. Для создания модели перитонита выполняли перфорации в бессосудистой зоне купола слепой кишки в 6–8 местах на различных сторонах кишки, резецировали сальник. Авторы считают, что медленное постоянное поступление кишечного содержимого в брюшную полость позволяет избежать развития инфекционно-токсического шока [40].

Х. Liu et al. (2016) провели анализ модели с использованием перевязки слепой кишки лигатурой с последующей ее пункцией канюлями 14 G, 16 G и 22 G с трехгранными иглами. В отличие от традиционных игл, трехгранные иглы обеспечивают более стабильные результаты при моделировании перитонита. Кроме того, было обнаружено, что при увеличении диаметра иглы повышается степень тяжести состояния животного, о чем свидетельствуют показатели летальности в экспериментальных группах – 20%, 30% и 70% соответственно [41].

При проведении сравнительного анализа модели перитонита с пункцией слепой кишки и введением полимикробной взвеси в брюшную полость экспериментального животного (крысы) Н. Fang et al. (2020) показали, что 72-часовая смертность в группах с пункцией слепой кишки и введением фекальной взвеси составила 60% и 100% соответственно. Оба способа моделирования индуцировали абдоминальный сепсис у крыс и точно имитировали клинические условия [42].

При анализе различных моделей с повреждением кишки с целью создания распространенного гнойного перитонита Т. Traeger et al. (2010) описали модель с использованием стента диаметром 1–2 мм, установленного в восходящую ободочную кишку. При этом происходит постепенное поступление кишечного содержимого от слепой кишки к стенту, установленному в восходящей ободочной кишке, а затем – в брюшную полость [43].

В свою очередь, G. Barrera et al. (2010) предложили устанавливать в просвет слепой кишки стерильную силиконовую трубку 18-го калибра с фиксацией ее в просвете кишки.



Кишечное содержимое свободно поступает в брюшную полость. В брюшную полость дополнительно вводили 0,5 мл теплого физиологического раствора. Выживаемость на 1-е сутки эксперимента среди экспериментальных животных (мышей) составила 54%, на 2-е сутки – 41%, в дальнейшем до 20-х суток гибели животных не наблюдали [44].

Установка стента в просвет кишки приводит к развитию диффузного перитонита с ранней и неуклонно нарастающей системной воспалительной реакцией, что дает возможность моделировать клиническое течение перитонита с последовательной санацией хирургического очага, а это является наиболее важным терапевтическим принципом при лечении пациентов, в то время как перевязка и пункция слепой кишки могут привести к формированию внутрибрюшного абсцесса.

Известны модели гнойного перитонита, в которых авторы используют комбинацию хирургического вмешательства с повреждением кишки с одновременным введением в брюшную полость микробной взвеси.

Так, В.А. Арапова с соавт. (2017) предлагают моделировать гнойный перитонит, формируя некроз слепой кишки путем наложения лигатуры на ее купол с одновременным введением 2 мл свежей отфильтрованной каловой аутовзвеси в просвет лигированного участка слепой кишки, на экспериментальных животных (крысах линии Вистар). Предлагаемый способ, по данным авторов, характеризуется развитием перитонита в 100% случаев, при этом выживаемость лабораторных животных в течение 7 суток составляет 60,6%, что немаловажно для разработки новых способов лечения и изучения основных патофизиологических механизмов заболевания. Недостатком метода можно считать вероятность развития ограниченного перитонита [45]. Послеоперационная летальность составляет 33,3%.

При использовании способа, предложенного Е.Е. Чепурных с соавт. (2020), послеоперационная летальность составляет 33,3% при воспроизводимости гнойного перитонита 100%. Способ заключается в повреждении слепой кишки и одновременном введении в брюшную полость микробной взвеси. Повреждается серозно-мышечный слой слепой кишки в бессосудистой зоне с последующим ушиванием стенки. В брюшную полость вводятся госпитальные штаммы микробных культур (*Escherichia coli* БРЛС и *Bacteroides fragilis* (зарегистрирован в Genbank, PRJNA48500)) [46], выделенных от больных острым аппендицитом. Общий объем взвеси – 1,0 мл на животного по 0,5 мл  $10^9$  микробных тел каждого патогена [8, 47].

Приведенные способы моделирования острого перитонита, выполненные с использованием хирургических приемов для повреждения кишки, производятся со вскрытием брюшной полости, что может быть технически сложно выполнимо и приводит к

изменению клинической картины острого перитонита у экспериментального животного. В то же время использование моделей с повреждением кишечной стенки позволяет добиться развития перитонита, приближает процесс к реальным патогенетическим изменениям в брюшной полости при послеоперационном перитоните [48]. Но к недостаткам данных способов следует отнести, во-первых, неконтролируемый объем кишечного содержимого, поступающего в брюшную полость; в случае его значительного поступления высока вероятность развития абдоминального сепсиса и гибели животных в течение 1-х суток экспериментального исследования [49, 50, 5]. Во-вторых, не идентифицирован качественный и количественный состав бактериальных агентов. В-третьих, при пункционном повреждении слепой кишки существует вероятность образования внутрибрюшного абсцесса в зоне повреждения [9, 50, 51].

При использовании экспериментальных моделей с повреждением кишки и введением бактериальных агентов (микробной взвеси или каловой взвеси, полученной от животного) происходит развитие распространенного гнойного перитонита в 100% случаев в связи с наличием скомпрометированной повреждением слепой кишки и введением микрофлоры в свободную брюшную полость.

Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, что большинство современных моделей формирования распространенного гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости полиэтиологичны. На начальном этапе исследователи использовали для моделирования гнойного процесса в брюшной полости различные инфекционные агенты, играющие ключевую роль в развитии перитонита. Но при введении инфекта в брюшную полость довольно часто развивается абдоминальный сепсис, летальность остается высокой, что не позволяет изучить течение экспериментального перитонита. При моделировании с помощью хирургических вмешательств, особенно с перфорацией стенки слепой кишки, существует вероятность ограничения гнойного процесса, а в случае с установкой стента в просвет кишки возможно развитие абдоминального сепсиса, так как объем и свойства бактериальных агентов до проведения бактериологического исследования содержимого брюшной полости неизвестны.

Разработка экспериментальных моделей гнойно-воспалительного процесса брюшной полости до сих пор остается актуальной. В настоящий момент существуют разнообразные модели экспериментального перитонита. Несмотря на то что все они имеют те или иные недостатки, вклад их в понимание патофизиологических и терапевтических аспектов диагностики и лечения распространенного перитонита не вызывает сомнений. Все терапевтические и хирургические методы лечения перитонита основаны на клинических испытаниях, которые были разработаны на основе экспериментальных моделей перитонита

на животных в доклинических исследованиях. Дальнейшая разработка способов моделирования гнойно-воспалительного процесса брюшной полости необходима для изучения патофизиологических механизмов развития послеоперационного разлитого перитонита и разработки эффективной патогенетически обоснованной терапии у человека. Чем ближе экспериментальная модель адаптируется к течению заболевания у человека, тем надежнее будут результаты. Таким образом, разработка и совершенствование способов моделирования гнойно-воспалительного процесса брюшной полости, вероятно, продолжатся.

### Список литературы

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда, акад. РАН А.И. Кириенко, проф. Н.Н. Хачатрян. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.
2. Керимов Э.Я., Костырной А.В., Керимов Э.Э. Послеоперационный перитонит: практический взгляд на некоторые вопросы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27310>. (дата обращения: 15.09.2020).
3. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения // Практическая медицина. 2017. № 6 (107). С. 46-49.
4. Власов А.П., Зеленцов П.В., Власова Т.И., Шибитов В.А., Суворова Л.А., Тимошкин С.П. Факторы прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните // Фундаментальные исследования. 2013. № 3(2). С. 260-264.
5. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шаульская Е.С., Шурыгин М.Г. Роль цитокинов в патогенезе развития распространённого гнойного перитонита // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. № 4. С. 177-182. DOI: 10.12737/23029.
6. Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е. *Bacteroides fragilis* в развитии абдоминальной хирургической инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2018. Т. 154. № 3. С. 5-11.
7. Дремина Н.Н., Чепурных Е.Е., Фадеева Т.В., Шурыгина И.А. Бактериальная транслокация при перитоните // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28251>. (дата обращения: 15.09.2020).

8. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г. Экспериментальное моделирование разлитого гнойного перитонита // *Acta Biomedica Scientifica*. 2019. Т. 4. № 3. С. 117-121. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.15.
9. Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Цыбиков Е.Н., Лепехова С.А. Моделирование перитонита в условиях эксперимента // *Acta Biomedica Scientifica*. 2007. № 6. С. 143-147.
10. Murando F., Peloso A., Lorenzo Cobianchi L. Experimental Abdominal Sepsis: Sticking to an Awkward but Still Useful Translational Model. *Mediators of Inflammation*. vol. 2019. ID 8971036. 8 p. DOI: 10.1155/2019/8971036.
11. Fink M.P. Animal models of sepsis. *Virulence*. 2014. vol. 5. no. 1. P. 143-153. DOI: 10.4161/viru.26083.
12. Van der Poll T. Preclinical sepsis models. *Surgical Infections*. 2012. vol. 13. no. 5. P. 287-292. DOI: 10.1089/sur.2012.105.
13. Купченко А.М. Аэробная микрофлора в этиологической структуре распространённого гнойного перитонита // *Новости хирургии*. 2014. № 5. С. 568-547. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.5.568.
14. Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Сказка Т.Б. Динамика микробного пейзажа распространённого перитонита при этапном ведении брюшной полости // *Сибирское медицинское обозрение*. 2011. № 2. С. 71-74.
15. Кемеров С.В., Доржиева Т.С., Степин Д.А., Кемерова З.С. Исследование микробного пейзажа перитонеального экссудата при остром распространённом гнойном перитоните // *Казанский медицинский журнал*. 2016. № 5. С. 806-811.
16. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. М.: МИА, 2013. 360 с.
17. Ahrenholz D.H., Simmons R.L. Fibrin in peritonitis. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery*. 1980. no. 88. P. 41-47.
18. Ren Y., Hua L., Meng X., Xiao Y., Hao X., Guo S., Zhao P., Wang L., Dong B., Yu Y., Wang L. Correlation of Surface Toll-Like Receptor 9 Expression with IL-17 Production in Neutrophils during Septic Peritonitis in Mice Induced by *E. coli*. *Mediators Inflamm*. 2016. vol. 2016. ID 3296307. P. 17. DOI: 10.1155/2016/3296307.
19. АС № 1631577 СССР, МПК G09B 23/28. Способ моделирования перитонита/ Хорошаев В.А., Исакова Х.И., Касымов А.Х., Ашурметов Р.И., Баженов Л.Г.(СССР). 4648269/14; заявл. 10.20.89; опубл. 28.02.91. Бюл. № 8.
20. Ашурметов Р.И., Сейдинов Ш.М., Жунисов Б.К., Омаралиев М.И., Атажанова В., Манашева А.Р. Моделирование перитонита // *Инновационные технологии в хирургии*. 2010. [Электронный ресурс]. URL: <https://articlekz.com/article/6304> (дата обращения: 20.09.2020).

21. Глухов А.А., Банин И.Н. Способ моделирования острого перитонита // Патент РФ № 2151427. Патентообладатель Глухов Александр Анатольевич. 2000. Бюл. № 17.
22. Stamme C., Bundschuh D.S., Hartung T., Gebert U., Wollin L., Nüsing R., Wendel A., Uhlig S. Temporal sequence of pulmonary and systemic inflammatory responses to graded polymicrobial peritonitis in mice. *Infect. Immun.* 1999. vol. 67. no. 11. P. 5642-5650. DOI: 10.1128 / IAI.67.11.5642-5650.1999.
23. Блинков Ю.Ю., Липатов В.А., Суковатых Б.С., Ештокин С.А., Костин С.В., Беседин А.В., Окунев О.А., Ефременков А.М., Зайцев О.В., Ненахов А.А., Скориков Д.В., Стародубцева Е.В. Способ моделирования острого перитонита // Патент РФ № 2338265; Патентообладатель: Блинков Ю.Ю., Липатов В.А. 2008. Бюл. № 31.
24. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю., Скориков Д.В. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008. № 4. С. 128-132.
25. Gonnert F.A., Recknagel P., Seidel M., Dahlke K., Bockmeyer C.L., Winning J., Lösche W., Claus R.A., Bauer M. Characteristics of clinical sepsis reflected in a reliable and reproducible rodent sepsis model. *The Journal of Surgical Research.* 2011. vol. 170. no. 1. P. e123-e134. DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.019.
26. Lee M.J., Kim K. Jo Y. H., Lee J.H., Hwang, J.E. Dose-dependent mortality and organ injury in a cecal slurry peritonitis model. *Journal of Surgical Research.* 2016. vol. 206. no. 2. P. 427-434. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.054.
27. Рейс Б.А., Рейс А.Б. Способ моделирования острого разлитого перитонита у крыс // Патент РФ № 2427925; Патентообладатель: ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава". 2011. Бюл. № 24.
28. Косинец В.А., Самсонова Е.В., Рыжковская Е.Л. Структурные изменения в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // *Новости хирургии.* 2011. Т. 19. № 5. С. 9-16.
29. Заривчацкий М.Ф., Волков А.Г., Волкова Л.В., Коробов В.П., Косарева П.В., Хоринко В.П.. Способ моделирования острого разлитого перитонита у крыс // Заявка на изобретение РФ № 2015111066. Заявитель: ГБОУ ВПО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Минздрава России. 2016. Бюл. № 29.
30. Белик Б.М., Осканян М.А., Ефанов С.Ю., Мареев Д.В., Суярко В.А., Сизов С.Р., Беданокоев К.М. Способ моделирования распространенного гнойного перитонита у кроликов // Патент РФ № 2688707. Патентообладатель Осканян Михаил Аркадьевич. 2019. Бюл. № 15.

31. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989. 125 с.
32. Исмагилов Ф.А. Способ моделирования острого перитонита // Патент РФ № 2383058. Патентообладатель Исмагилов Фанур Амирович. 2010. Бюл. № 6.
33. Clowes G.H.A., Zuschnid W., Turner M., George H. A., Blackburn G., Rubin J., Toala P., Green G. Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann. Surg.* 1968. vol. 167. no. 5. P. 630-650. DOI: 10.1097/00000658-196805000-00003.
34. Wright C.J., Duff H.J., MacLean A.P.H., et al. Regional capillary blood flow and oxygen uptake in severe sepsis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1971. vol. 132. no. 4. P. 637-644.
35. Ryan N.T., Blackburn G.L., Clowes G.H.A. Differential tissue sensitivity to elevated endogenous insulin levels during experimental peritonitis in rats. *Metabolism.* 1974. vol. 23. no. 11. P. 1081-1089. DOI: 10.1016/0026-0495(74)90075-4.
36. Starr M.E., Steele A.M., Saito M., Hacker B.J., Evers B. M., Saito H.A. New cecal slurry preparation protocol with improved long-term reproducibility for animal models of sepsis. *Plos one.* 2014. vol. 9. no. 12. e115705. P. 1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0115705.
37. Wichterman K.A., Baue A.E., Chaudry I.H. Sepsis and septic shock – a review of laboratory models and a proposal. *J. Surg. Res.* 1980. vol. 29. no. 2. P. 189-201. DOI: 10.1016/0022-4804(80)90037-2.
38. Dejager L., Pinheiro I., Dejonckheere E., Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol.* 2011. vol. 19. no. 4. P. 198-208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
39. Cuenca A.G., Delano M.J., Kelly-Scumpia K.M., Moldawer L.L., Efron P.A. Cecal ligation and puncture. *Current Protocols in Immunology.* 2010. vol. 91. no. 1. P. 19.13.1-19.13.11. DOI: 10.1002/0471142735.im1913s91.
40. Новосельцев А.В., Чумаков П.А., Семенюк А.А., Кирсанов В.М. Способ моделирования перитонита у крыс // Патент РФ № 2376648. Патентообладатель ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 2009. Бюл. № 35.
41. Liu X., Wang N., Wei G., Fan S., Lu Y., Zhu Y., Chena Q., Huang M., Zhou H., Zheng J. Consistency and pathophysiological characterization of a rat polymicrobial sepsis model via the improved cecal ligation and puncture surgery. *International Immunopharmacology.* 2016. vol. 32. P. 66-75. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.12.041.
42. Fang H., Gong C., Fu J., Liu X., Bi H., Cheng Y., Liu Y., Tang Y., Wang D. Evaluation of 2 Rat Models for Sepsis Developed by Improved Cecal Ligation/Puncture or Feces Intraperitoneal-

Injection. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2020. vol. 26. e919054. DOI: 10.12659/msm.919054.

43. Traeger T., Koerner P., Kessler W., Cziupka K., Diedrich S., Busemann A., Heidecke C.D., Maier S. Colon ascendens stent peritonitis (CASP) – a standardized model for polymicrobial abdominal sepsis. J. Vis. Exp. 2010. vol. 46. P. 2299. DOI:10.3791/2299.

44. Barrera G., Landoni V., Martire-Greco D., Chiarella P., Meiss R., Go'mez S.A., Alves-Rosa F., Rearte B., Isturiz M., Palermo M.S., Ferna'ndez G.C. Model of polymicrobial peritonitis that induces the proinflammatory and immunosuppressive phases of sepsis. Infect. Immun. 2010. vol. 79. no. 3. P. 1280-1288. DOI: 10.1128/iai.01127-10.

45. Арапова В.А., Большаков И.Н., Якимов С.В., Дунаевская С.С. Способ моделирования разлитого гнойного перитонита у крыс линии Wistar // Патент РФ № 2634041. Патентообладатель ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 2017. Бюл.№ 30.

46. Shurygina I.A., Adelshin R.V., Drozdova P.B., Fadeeva T.V., Shurygin M.G. *Bacteroides fragilis* strain ISCST1982, whole genome shotgun sequencing project. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/QUBP00000000.1> (дата обращения: 20.09.2020).

47. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г. Способ моделирования перитонита // Патент РФ № 2716482. Патентообладатель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». 2020. Бюл. № 8.

48. Yurtkap Y., Jairam A.P., Kaufmann R., Kroese L.F., Clahsen-van Groningen M.C., Mouton J.W., Menon A.G., Kleinrensink G.-J., Jeekel J., Lange J.F, Belt E.J. Zinc-impregnated mesh for abdominal wall repair reduces infection in a rat model of peritonitis. J. Surg. Res. 2019. no. 246. P. 560-567. DOI:10.1016/j.jss.2019.09.046.

49. Maier S., Traeger T., Entleutner M., Westerholt A., Kleist B., Huser H., Holzmann B., Stier A., Pfeffer K., Heidecke C.-D. Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. Shock. 2004. vol. 21. no. 6. P. 505-512. DOI:10.1097/01.shk.0000126906.52367.dd.

50. Song L., Zou Y., Cao Z. Comparison of two different models of sepsis induced by cecal ligation and puncture in rats. The Journal of Surgical Research. 2018. vol. 229. P. 277-282. DOI: 10.1016/j.jss.2018.03.058.

51. Mishra S.K., Choudhury S. Experimental protocol for cecal ligation and puncture model of polymicrobial sepsis and assessment of vascular functions in mice. Traumatic and Ischemic Injury. 2018. vol. 1717. P. 161-187. DOI:10.1007/978-1-4939-7526-6\_14.