

ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Власова Т.И.¹, Аль-Кубайси Ш.А.¹, Рязанцев В.Е.¹, Ревва О.В.¹, Хозина Е.А.¹, Кумакшева Т.Н.¹, Али-Фуад Ф.А.¹, Аль-Анбари С.Т.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет», Саранск, e-mail: bobsonj@mail.ru

Современные требования в медицине диктуют необходимость соблюдения принципов персонализированной хирургии, предполагающей использование методик профилактики и лечения с учетом индивидуальных генетических и других особенностей пациента. Развитие серьезных осложнений острого перитонита связаны как с хирургической причиной – основным заболеванием, так и с системной воспалительной реакцией организма. Развивающийся синдром эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов являются составной частью множества разнонаправленных патологических процессов, пусковым механизмом которых является бактериальный токсин. Нами проведены исследования выраженности уровня эндотоксинов и продуктов окисления липидов, некоторых аллелей генов у пациентов с острым перитонитом. Оценена динамика показателей после проведенного хирургического лечения и статистически доказана сопряженность выраженности патологического процесса и тяжести состояния пациента с показателями эндогенной интоксикации, продуктами окисления липидов и генотипами пациентов. Выявленные генетические особенности больных с острым перитонитом и позволили установить, что генетическая транслокация и носительство генотипов T47T гена SOD2, -262T/T гена CAT, G313G и T341T гена GSTP1 доказывает факт прогрессии острого перитонита при множестве хирургических заболеваний брюшной полости, подтвержденной изменением уровня показателей эндогенной интоксикации и липидного обмена.

Ключевые слова: острый перитонит, генетическая предрасположенность, эндогенная интоксикация.

ASSESSMENT OF GENE POLYMORPHISM OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE PERITONITIS

Vlasova T.I.¹, Al-Kubaysi S.S.¹, Ryazantsev V.E.¹, Revva O.V.¹, Khozina E.A.¹, Kumaksheva T.N.¹, Ali-Fuad F.A.¹, Al-Anbari S.T.¹

¹FSBEI HE "National Research Ogarev Mordovia State University", Saransk, e-mail: bobsonj@mail.ru

Modern requirements in medicine determine the need to comply with the principles of personalized surgery. This involves the use of prevention and treatment techniques, when we take into account the individual genetic and other characteristics of the patient. The complication of acute peritonitis is associated, firstly, with the underlying disease, and secondly, with the systemic inflammatory response of the body. Syndrome of endogenous intoxication, lipid peroxidation are part of many different pathological processes. They are triggered by a bacterial toxin. We carried out studies of the level of endotoxins and lipid oxidation products, gene alleles in patients with acute peritonitis. The dynamics of indicators after surgical treatment was assessed and the relationship between the pathological process and the severity of the patient's condition with endogenous intoxication, lipid oxidation products and patient genotypes was proved. The revealed genetic characteristics of patients with acute peritonitis and allowed to establish that the genetic translocation and carriage of genotypes T47T of the SOD2 gene, -262T/T of the CAT gene, G313G and T341T of the GSTP1 gene proves the progression of acute peritonitis in many surgical diseases of the abdominal cavity, this is confirmed by a change in the level of endogenous intoxication and lipid metabolism.

Keywords: acute peritonitis, genetic predisposition, endogenous intoxication.

Необходимость экстренной помощи больным при острым перитоните обусловлена минимизацией тяжелых последствий при хирургических заболеваниях [1]. Объем помощи не должен ограничиваться устранением источника инфицирования и санацией брюшной полости. Местный и распространенный воспалительный процесс обуславливает

цепь патологических реакций, ведущих к повреждению различных органов и систем за счет синдрома системного воспалительного ответа [2].

Успешность хирургического лечения острого перитонита обусловлена, в том числе за счет уменьшения травматичности операций, например лапароскопических [3]. Несмотря на возможность применения малоинвазивной хирургии, фармакологических препаратов, эффективность лечения данного осложнения не столь высока. Разнонаправленные патологические механизмы обуславливают множество подходов к терапии. Углубленное изучение, в первую очередь патогенетических особенностей организма, и возможность воздействия на них, приближают к положительному результату в лечении острого перитонита [4].

Процессы повреждения отдельных органов и систем объясняются реакциями оксидативного стресса и повышением фосфолипазной активности [5; 6]. Установлен факт, что бактериальные токсины являются основой синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните [7; 8]. Мембранодеструктивные механизмы являются следствием катаболизма, дополняя современные представления о патогенезе заболевания [9].

Интеграция со смежными и параклиническими дисциплинами позволяет получить дополнительные сведения о синдроме системной воспалительной реакции, выраженность которой обусловлена реактивностью организма, подтвержденной генетическими особенностями [10]. Изучение генетической составляющей и ее экспрессии лежит в основе персонализированной хирургии, вызывающей в последние годы научный интерес [11].

Цель исследования: изучить полиморфизм некоторых генов антиоксидантной системы больных острым перитонитом и установить их сопряженность с расстройствами гомеостаза в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы исследования. Работа предполагала изучение и анализ клинико-лабораторных показателей 38 больных острым перитонитом, которым выполнялась операция лапаротомным оперативным доступом, и сопоставление результатов с 56 здоровыми добровольцами, данные которых приняты за физиологическую норму.

Критерии рандомизации включали: возраст (25–55 лет), степень тяжести пациента, ряд лабораторных показателей, отражающих выраженность эндогенной интоксикации, интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови, исследование полиморфизма генов антиоксидантной системы организма. Обязательным было условие наличия письменного информированного согласия пациента, отражающего цель, задачи, предполагаемые результаты исследования, методики, не противоречащие международным этическим правилам ВОЗ, предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993), и правилам GCP.

В исследовании не участвовали пациенты с длительностью заболевания более 48 часов; наличием на момент госпитализации отягощающего сопутствующего заболевания в стадии обострения или декомпенсации; с повторными хирургическими вмешательствами.

Объем оказываемой медицинской помощи включал хирургическое пособие, целью которого являлось устранение источника перитонита, санация и дренирование брюшной полости. До начала хирургического лечения и в послеоперационном периоде проводилась инфузионная, антибактериальная, обезболивающая, десенсибилизирующая терапия.

Основу лабораторных исследований составляли общепринятые методики изучения показателей эндогенной интоксикации по уровню гидрофильных и гидрофобных продуктов, спектрофотометрия для определения диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида. Обмен липидов оценивали по активности фосфолипазы A₂, супероксиддисмутазы. Полимеразная цепная реакция использована для определения генотипов аллельных вариантов генов ДНК, выделяемых из ядродержащих клеток крови человека по методу Woodgram. Генотипы исследуемых генов определяли в реальном времени амплификатором CFX96 Touch™ Real-Time (США).

Статистический анализ цифрового материала произведен на персональном компьютере при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2013, Statistica 12.0. Объем выборки определил необходимость применения статистических методов: отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), коэффициента корреляции – r, расчетом среднего для некоторых величин. Проверка выборок на нормальность распределения проведена критерием Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ для всех видов статистического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. В анализируемой группе пациентов основной причиной перитонита являлись гангренозно-перфоративный аппендицит (15 больных – 39,5%), перфорация гастродуоденальной язвы (11 пациентов – 28,9%), спаечная кишечная непроходимость с перфорацией тонкой кишки (6 наблюдаемых – 15,8%), гангренозно-перфоративный холецистит (4 обследуемых – 10,5%) и пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс отмечен в 2 (5,3%) случаях.

Объективизация результатов была повышена за счет расчета Мангеймского перитонеального индекса, позволившего сформировать основную когорту пациентов. Выявлено преобладание второй (22-29 баллов) степени тяжести у 28 (73,7%) пациентов; равное количество первой (менее 21 балла) и третьей (более 29 баллов) степеней тяжести – по 5 (13,2%) больных в каждой группе. В нашем исследовании не наблюдалось зависимости выраженности патологического процесса от основного диагноза, приведшего к перитониту ($\chi^2=1,348$, $p=0,445$).

Оценивали динамику показателей в плазме крови эндогенной интоксикации и обмена липидов в день госпитализации и на 1, 2, 3, 5-е сутки наблюдения в послеоперационном периоде (табл. 1).

Таблица 1

Динамика критериев эндогенной интоксикации и активности фосфолипазы А₂ (M±m)

Критерий	Группа контроля	Пациенты с перитонитом				
		До операции	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	0,2635± 0,0135	0,3954± 0,0109*	0,4144± 0,0151	0,3917± 0,0112	0,3537± 0,0104	0,2824± 0,0100**
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	0,1918± 0,0112	0,3636± 0,0121*	0,3638± 0,0079	0,3522± 0,0103	0,2865± 0,0099	0,2029± 0,0111**
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	2,19±0,18	4,15±0,15*	4,06±0,12	3,72±0,15	3,09±0,10	2,31±0,13**
Фосфолипаза А ₂ , мкмоль/с/г белка	0,0794± 0,0038	0,3203± 0,0177*	0,3584± 0,0163	0,3120± 0,0120	0,2561± 0,0156	0,1848± 0,0172**
Супероксиддисмутаза (усл. ед / мг белка)	4,89± 0,13	3,70±0,14*	3,88±0,12	4,09±0,08	4,50±0,13	4,79±0,12**
Молекулы средней массы (λ=280 нм), усл. ед.	0,327± 0,012	0,584± 0,013*	0,501± 0,013	0,432± 0,011	0,395± 0,016	0,333± 0,013**
Молекулы средней массы (λ=254 нм), усл. ед.	0,250± 0,013	0,506± 0,015*	0,402± 0,013	0,361± 0,010	0,321± 0,014	0,275± 0,011**
Общая концентрация альбумина, г/л	51,58± 1,02	41,87± 1,05*	41,80± 1,06	44,11± 1,48	47,98± 1,41	50,61± 1,48**
Эффективная концентрация альбумина, г/л	46,08± 0,98	26,86± 1,87*	30,26± 1,16	32,82± 0,98	36,59± 1,17	44,67± 1,50**
Резерв связывания альбумина, усл. Ед.	0,893± 0,021	0,641± 0,017*	0,723± 0,017	0,744± 0,015	0,762± 0,017	0,882± 0,018**
Индекс токсичности, усл. ед.	0,119± 0,008	0,558± 0,016*	0,381± 0,014	0,344± 0,015	0,311± 0,014	0,133± 0,009**

* - достоверность различий ($\chi^2 = 31,243-39,018$, $p = 0,000-0,002$) показателей группы контроля и пациентов с перитонитом до операции.

** - достоверность различий ($\chi^2 = 27,553-41,925$, $p = 0,001-0,009$) показателей группы контроля и пациентов с перитонитом до операции.

Отмечено, что изучаемые показатели больных острым перитонитом в сравнении с группой контроля (здоровые добровольцы) в границах 95% доверительного интервала, для всех критериев, не имели зон перекрытия. Их динамика ($\chi^2 = 31,243-39,018$ при $p = 0,000-0,002$) обусловлена выраженностью патологического процесса, объемом поражения, что свидетельствует о возможности использования перечисленных критериев для оценки состояния реакций окисления липидов и эндогенной интоксикации. С целью упрощения

визуализации данных динамика показателей представлена в процентном отношении к группе контроля.

Анализ достоверности различий выявил существенную (достоверность различий $\chi^2 = 27,553-41,925$, $p = 0,001-0,009$) динамику критериев в группе больных на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода наблюдения. Так, диеновые конъюгаты превышали норму на дооперационном этапе и на 1, 2 и 3-и сутки клинического наблюдения на 50,0, 57,2, 48,6, 34,2 и 7,1%, триеновые конъюгаты – на 89,5, 89,6, 83,6, 49,3 и 5,7% соответственно, ТБК-активных продуктов – на 89,5, 85,3, 69,8, 41,1 и 5,4% соответственно, фосфолипаза A₂ - выше нормы на 303,4, 351,3, 292,9, 222,5 и 132,7% соответственно, активность супероксиддисмутазы - ниже нормы на 24,3, 20,6, 16,3, 7,9 и 2,0% соответственно. Концентрация молекул средней массы при $\lambda=280$ нм и $\lambda=254$ нм выше нормы при поступлении и на 1, 2 и 3-и сутки послеоперационного периода на 78,3, 52,7, 31,9, 20,7% и 102,3, 60,9, 44,2 и 28,6%, а индекс токсичности на 368,0, 219,4, 188,1, 160,7% соответственно. Общая концентрация альбумина снижена при поступлении и на 1-е и 2-е сутки на 18,8, 18,9, 14,4% соответственно. Эффективная концентрация альбумина ниже нормы при поступлении, на 1, 2 и 3-и сутки после оперативного лечения на 41,7, 34,3, 28,7, 20,6%, резерв связывания альбумина – на 28,1, 18,9, 16,7, 14,6% соответственно.

Изменение показателей в первые 5 суток наблюдения послеоперационного периода, с разницей в 1 сутки, не всегда демонстрировало значимых изменений. Выявлены зоны перекрытия границ 95% доверительного интервала для некоторых критериев. Однако наблюдаемые статистические отклонения укладываются в общую динамику изменения показателя, что отражает различное состояние пациентов на момент развития заболевания, компенсаторные возможности организма, влияние самого оперативного пособия на уровень эндогенной интоксикации и липидный обмен.

Таким образом, выбранные критерии оценки интересующих нас процессов подтверждают обоснованность применения диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-продуктов, фосфолипазы A₂, супероксиддисмутазы, молекулы средней массы, общей и эффективной концентрации альбумина расчетных индексов - резерв связывания альбумина и индекса токсичности, как критериев, отражающих эндогенную интоксикацию и обмен липидов при оценке тяжести состояния пациентов. Немаловажным является травматичность оперативного доступа, влияющего на уровень изучаемых критериев. Хирургическая агрессия при снижении ферментного потенциала запускает перекисное окисление липидов, выраженное в увеличении активности фосфолипазы A₂, активируя патогенетически обусловленные мембранодеструктивные процессы.

Следующий этап исследований включал изучение полиморфизма генов антиоксидантной системы. Закону Харди-Вайнберга соответствовало распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов у 56 добровольцев (контроль) и 38 больных (больные) острым перитонитом (табл. 2, 3).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам

Выборка	Ген/ поли- морфизм	Частота генотипов (n, %)			Частота ал- лелей		χ^2 (p)	OR аллель (95%)
		3	4	5	6	7		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Контроль (n=56)	<i>SOD2</i> <i>C47T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	13,2 (0,01)	7,3 (2,38- 22,5)
		59,0 (n=33)	26,8 (n=15)	14,2 (n=8)	0,73	0,27		
Больные пе- ритонитом (n=38)		37,5 (n=9)	25,0 (n=13)	37,5 (n=16)	0,41	0,59		
Контроль (n=56)	<i>CAT</i> <i>-262 C/T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	11,6 (0,01)	6,13 (2,08- 18,0)
		48,2 (n=27)	32,1 (n=18)	19,7 (n=11)	0,64	0,36		
Больные пе- ритонитом (n=38)		21,0 (n=8)	26,3 (n=10)	52,7 (n=20)	0,34	0,66		
Контроль (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ile105Val</i> <i>(313A>G)</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>	19,4 (0,01)	12,3 (3,7- 41,4)
		62,5 (n=35)	26,8 (n=15)	10,7 (n=6)	0,76	0,24		
Больные пе- ритонитом (n=38)		21,0 (n=8)	34,2 (n=13)	44,8 (n=17)	0,38	0,62		
Контроль (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ala114Val</i> <i>(341C>T)</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	30,2 (0,01)	55,9 (6,5- 150,0)
		76,8 (n=43)	23,2 (n=13)	0 (n=0)	0,88	0,12		
Больные пе- ритонитом (n=38)		26,3 (n=10)	39,5 (n=15)	34,2 (n=13)	0,46	0,54		

Ген *SOD2*, кодирующий марганцевую супероксиддисмутазу (Mn SOD), ответственен за ингибирование процессов радикального окисления за счет дисмутации супероксиданионного радикала кислорода в митохондриях. Данный ген участвует в процессах онкогенеза, нейродеструкции и сердечно-сосудистых заболеваниях. Мутация *SOD2* сопровождается заменой на ген *C47T*, ведущий к уменьшению ферментной активности и деструкции тканей. Частота генотипов *C47C*, *C47T* и *T47T* гена *SOD2* у больных острым перитонитом составила 37,5, 25,0 и 37,5%, а его аллелей (*C* и *T*) – 0,41 и 0,59, при $p = 0,003-0,009$.

Сопоставление результатов *SOD2* в группе контроля и группе больных: частота генотипов (*CC*, *CT* и *TT*) и аллелей (*C* и *T*) гена *SOD2* (*C47T*) выявлена в 59,0, 26,8, 14,2% и 0,73 и 0,27 соответственно. Значения указывают на большую выявляемость условно патогенетического генотипа *T47T* и аллеля *T* гена *SOD2* у пациентов с острым перитонитом ($\chi^2=13,2$ при $p=0,000$; OR=7,3, 95% ДИ 2,38–22,5).

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам

Выборка	Ген/ поли-морфизм	Частота генотипов (n, %)			Частота аллелей		χ^2 (p)	OR аллель (95%)
		3	4	5	6	7		
Контроль (n=56)	<i>SOD2</i> <i>C47T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	13,2 (0,01)	7,3 (2,38-22,5)
Больные перитонитом (n=38)		59,0 (n=33)	26,8 (n=15)	14,2 (n=8)	0,73	0,27		
Контроль (n=56)	<i>CAT</i> <i>-262 C/T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	11,6 (0,01)	6,13 (2,08-18,0)
Больные перитонитом (n=38)		48,2 (n=27)	32,1 (n=18)	19,7 (n=11)	0,64	0,36		
Контроль (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ile105Val</i> <i>(313A>G)</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>	19,4 (0,01)	12,3 (3,7-41,4)
Больные перитонитом (n=38)		62,5 (n=35)	26,8 (n=15)	10,7 (n=6)	0,76	0,24		
Контроль (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ala114Val</i> <i>(341C>T)</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	30,2 (0,01)	55,9 (6,5-150,0)
Больные перитонитом (n=38)		76,8 (n=43)	23,2 (n=13)	0 (n=0)	0,88	0,12		
Контроль (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ala114Val</i> <i>(341C>T)</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	30,2 (0,01)	55,9 (6,5-150,0)
Больные перитонитом (n=38)		26,3 (n=10)	39,5 (n=15)	34,2 (n=13)	0,46	0,54		

Роль каталазы, как фермента антиоксидантной защиты, заключается в деактивации пероксида водорода. Транслокация азотистого основания цитозина на тимин ведет к угнетению протекторной активности каталазы в реакциях при эндогенной интоксикации. Наличие аллеля *T* связано с прогрессией многих болезней обмена, утяжеляя состояние пациента.

Частота выявления у больных гомозиготного генотипа *-262C/C* отмечена в 21,0% случаев, гетерозиготный *-262C/T* – в 26,3%, а патологически гомозиготный *-262T/T* – в 52,7%, а в группе контроля – 48,2, 32,1 и 19,7% соответственно. Частота аллелей *-C* и *-T* составила 0,64 и 0,36, против 0,34 и 0,66 в группе больных. Носительство гомозиготного патогенного генотипа *T/T* в условиях острого перитонита в значительной степени ($\chi^2=11,6$ при $p=0,0012$; $OR=6,13$, 95% ДИ (2,08–18,0)) превышало группы контроля. Выявляемость гомозиготного генотипа *C/C* была больше в группе контроля ($\chi^2=1,26$, $p=0,001$; $OR=1,87$, 95% ДИ (0,62–5,65)).

Фосфолипазный гидролиз, восстановление и протекция организма при эндогенной интоксикации обеспечивается в том числе метаболическими изоферментами глутатион-S-трансферазы. Модификация аденина в гуанин в позиции 313 (*GSTP1 (313A>G)*), а также цитозина в тимин в локусе 341 (*GSTP1 (341C>T)*) вызывает угнетение детоксикационной активности экспрессии лиганд, что связано с последующей прогрессией заболевания за счет повышения концентрации токсичных продуктов обмена. Нами продемонстрировано, что мутация аллеля *G* (в локусе 313) и *T* (в локусе 341) гена *GSTP1* ведет к развитию аномального фенотипа больных острым перитонитом. Патологический процесс обусловлен также гомозиготным генотипом *G/G* полиморфизма *313A>G* гена *GSTP1*. Он отмечен у 44,8% больных, и только у 10,7% добровольцев. Нормальные *A/A* и *A/G* вариации выявлены в 21,0 и 34,2% в основной группе, и в 62,5 и 26,8% в группе контроля.

Генотипы *C/C*, *C/T* и *TT* полиморфизм *341C>T* гена *GSTP1* в условиях острого перитонита отмечен в 26,3, 39,5 и 34,2% против 15,0, 40,0 и 45,0% в группе контроля. Патологические варианты генотипов *G/G* (полиморфизма *313A>G*) и *T/T* (полиморфизма *341C>T*) гена *GSTP1* достоверно присутствуют у больных перитонитом ($\chi^2=19,4$, $p=0,009$; $OR=12,3$, 95% ДИ (3,7–41,4)) в сравнении с минимальными значениями группы контроля ($\chi^2=30,2$, $p=0,001$; $OR=55,9$, 95% ДИ (6,5–150,5)).

Выводы. Частота развития острого перитонита, его выраженность, обуславливающая степень тяжести пациента, в большей степени объясняется полиморфизмом и модификацией генов. Отражением генных мутаций является ферментативная активность показателей эндотоксикоза и липидного обмена. Следует учитывать, что тяжесть состояния в меньшей степени объясняется этиологией заболевания, вызвавшего острый перитонит, и в большей степени зависит от генетических транслокаций. Установлена сопряженность полиморфизма генов антиоксидантной защиты с уровнем диссоциации протективных ферментов пациента антиоксидантной системы. Носительство генотипов *T47T* гена *SOD2*, *-262T/T* гена *CAT*, *G313G* и *T341T* гена *GSTP1* подтверждает предрасположенность к прогрессии острого перитонита при многих заболеваниях хирургического профиля. Обоснованность такого

подхода подтверждена значимой динамикой показателей эндогенной интоксикации и липидного обмена при развитии перитонита в сравнении с показателями группы контроля.

Список литературы

1. Анисимов А.Ю., Андреев А.И., Ибрагимов Р.А., Логинов А.В., Галеев Б.Р., Калимуллин И.А. Опыт системной иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 человека в комплексной лечебной программе абдоминального сепсиса // Вестник современной клинической медицины. 2019. Т. 12. № 5. С. 7-14.
2. Sheats M.K. A comparative review of equine SIRS, Sepsis, and Neutrophils. *Front. Vet. Sci.* 2019. P. 23-29.
3. Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Титкова С.М., Ермаков И.В., Нечай Т.В., Мосин С.В. Выбор лапароскопического доступа и результаты лечения распространенного аппендикулярного перитонита // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26. № 2. С. 5-12.
4. Горский В.А., Воленко А.В., Фаллер А.П., Армашов В.П., Череватенко А.М., Сивков А.С. Тактическая доктрина лечения больных распространенным перитонитом в зависимости от микробной контаминации брюшной полости и выраженности паралитической кишечной непроходимости // Современная медицина. 2018. № 2 (10). С. 157-162.
5. Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б., Нарсия В.В., Трифанов Н.А. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 6. С. 78-83.
6. Freeman D.E., Osorio J.P. Prevención y tratamiento de complicaciones postoperatorias en equinos: reflujo postoperatorio, endotoxemia, peritonitis, complicaciones incisionales y adhesions. *Rev. Med. Vet.* 2020. No 39. P. 109-117.
7. Арапова В.А., Дунаевская С.С. Эффективность санации брюшной полости при развитии перитонита // Актуальные вопросы современной хирургии. 2018. С. 166-169.
8. Facciorusso A., Antonino M., Orsitto E., Sacco R. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. No 13 (8). P. 751-759.
9. Власов А.П., Шейранов Н.С., Власов П.А., Ганина М.В., Курочка Ю.Г., Нираж К. Коррекция поражения печени при эндотоксикозе // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018. № 3. С. 103-104.
10. Ayman E-K., Bachir B., Adriana F.N., Thaise G.d-A., Bee L.T., Adel G. Gene Surgery: Potential applications for human diseases. *EXCLI J.* 2019. No 18. P. 908-930.

11. Коровин С.А., Дзядчик А.В., Акопян М.К., Соколов Ю.Ю. Персонифицированные подходы хирургического лечения детей с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // Детская хирургия. 2020. Т. 24. № S1. С. 46.