

9. Regional burn center's response to a disaster: September 11, 2001, and the days beyond / R.W. Yurt, P.Q. Bessey, G.J. Bauer [et al.] // J. Burn Care Rehabil. – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 117-124.

10. Terror-inflicted thermal injury: A retrospective analysis of burns in the Israeli-Palestinian conflict between the years 1997 and 2003 / J. Haik, A. Tessone, A. Givon [et al.] // J. Trauma. – 2006. – Vol. 61, N 6. – P. 1501-1505.

## REFERENCES

1. Koval L. [Features of Terrorism in Ukrainian]. Available from: <http://www.ukurier.gov.ua/uk/articles/osoblivosti-terorizmu-po-ukrayinskomu/p/>. Ukrainian.

2. Information portal " Moia Vinnycia". [Massive attacks in Ukraine began with explosions in Vinnitsa bus routes]. Available from: <https://www.myvin.com.ua/ua/news/events/14033.html>. Ukrainian.

3. Moroz VM, Huminskyi YuY, Fomina LV, Polesia TL, Hulevych AM. [Organization of the educational process at Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University]. 2017;61. Ukrainian.

4. [Order of the Ministry of Education and Science N 943 dated 16.10.2009 On introduction in higher educational institutions of the European credit transfer system]. Available from: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MUS11661.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MUS11661.html). Ukrainian.

5. [Letter of the Ministry of Education and Science N 1/9-119 dated 26.02.10. The methodical recommendations for introduction of the European credit transfer system and its key documents in higher educational institutions]. Available from: [http://osvita.ua/legislation/Vishya\\_osvita/6810/](http://osvita.ua/legislation/Vishya_osvita/6810/). Ukrainian.

6. Peleg K, Liran A, Tessone A, Givon A, Orenstein A, Haik J. Do Burns Increase the Severity of Terror Injuries? Journal of Burn Care & Research. 2008;29(6):887-92.

7. Weissman O, Israeli H, Rosengard H, Shenhar G, Farber N, Winkler E, et al. Examining disaster planning models for large scale burn incidents. A theoretical plane crash into a high rise building. Burns. 2013;39(8):1571-76.

8. Nagaichuk V, Chornopyshchuk R. [Organization of assistance to victims of a thermal trauma during the pre-hospital and hospital stages in the event of a terrorist attack]. Conference proceedings of NATO Advanced Research Workshop «Functional Nanostructures and Sensors for CBRN Defence and Environmental Safety and Security». Moldova; 2018.

9. Yurt R, Bessey P, Bauer G, Dembicki R, Laznick H, Alden N, et al. A Regional Burn Center's Response to a Disaster: September 11, 2001, and the Days Beyond. Journal of Burn Care & Rehabilitation. 2005;26(2):117-24.

10. Haik J, Tessone A, Givon A, Liran A, Winkler E, et al. Terror-Inflicted Thermal Injury: A Retrospective Analysis of Burns in the Israeli-Palestinian Conflict Between the Years 1997 and 2003. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2006;61(6):1501-5.



УДК 616.34-007.272-036.1-092.9-003.2:615.281.9

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4\(part1\).145678](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4(part1).145678)

**В.В. Непомнящий,  
Т.И. Тамм,  
Д.П. Полянский,  
Е.А. Шакалова,  
А.П. Захарчук**

## ДИНАМИКА КУМУЛЯЦИИ МЕТРОНИДАЗОЛА В СТЕНКЕ КИШКИ НА МОДЕЛИ МЕХАНИЧЕСКОГО ИЛЕУСА

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
кафедра хирургии и проктологии  
(зав. – проф. Т.И. Тамм)  
ул. Амосова, 58, Харьков, 61176, Украина  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
Department of Surgery and Proctology  
Amosova str., 58, Kharkov, 61176, Ukraine  
e-mail: office@med.edu.ua*

**Ключевые слова:** острая непроходимость кишечника, экспериментальный илеус, метронидазол, кумуляция антибактериальных препаратов

**Ключові слова:** гостра кишкова непрохідність, експериментальний ілеус, метронідазол, кумуляція антибактеріальних препаратів

**Key words:** acute obstruction of the intestine, experimental ileus, metronidazole, cumulation of antibacterial drugs

**Реферат.** Динаміка кумуляції метронідазолу в стінці кишки на моделі механічного ілеусу. **Непомнящий В.В., Тамм Т.І., Полянський Д.П., Шакалова О.А., Захарчук О.П.** Частота гострої кишкової непрохідності по відношенню до ургентних хірургічних захворювань в Україні залишається високою і досягає 3,8-6%. У післяопераційному періоді в таких хворих розвивається висока кількість тяжких гнійно-септичних ускладнень. Для профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень використовують різні комбінації антибактеріальних препаратів з метронідазолом. На моделі експериментального механічного ілеусу визначалась здатність зміненої стінки кишки утримувати метронідазол. Експеримент виконаний на 20 щурах лінії «Вістар», у яких була сформована модель механічного ілеусу. Результати дослідження показали, що накопичення метронідазолу у флегмонозно зміненій стінці кишки в лікувальних концентраціях відбувається протягом перших 24 годин та має короткочасний характер. Відсутність можливості кумуляції антибактеріальних препаратів стінкою запаленої кишки після 24 годин сприяє розвитку гнійних ускладнень.

**Abstract.** Dynamics of cumulating of metronidazole in the gut wall on a model of mechanical ileus. **Nepomniashchy V.V., Tamm T.I., Polianskyi D.P., Shakalova O.A., Zakharchuk O.P.** The frequency of acute intestinal obstruction in relation to urgent surgical diseases in Ukraine remains high and reaches 3.8-6%. In the postoperative period, such patients develop a high number of severe purulent-septic complications. For the prevention and treatment of purulent-septic complications, various combinations of antibiotics with metronidazole are used. On the model of experimental mechanical ileus, the ability of the modified bowel wall to retain metronidazole was determined. The experiment was performed on 20 lines of the "Vistar" line in which the mechanical model of the ileus was formed. The results of the study showed that the accumulation of metronidazole in the phlegmonous-altered gut wall at therapeutic concentrations occurs within the first 24 hours and is of a short-term nature. The lack of the possibility of cumulating of antibacterial drugs by the wall of the inflamed gut after 24 hours contributes to the development of purulent complications.

Частота острой непроходимости кишечника (ОНК) по отношению к ургентным хирургическим заболеваниям в Украине составляет 3,8-6% на протяжении последних десятилетий и не имеет тенденции к снижению [3, 6]. Цифры послеоперационной летальности у больных ОНК достигают 13-20% [2, 4, 5]. Отдельные авторы считают, что летальность при ОНК занимает первое или второе место среди всех ургентных заболеваний органов брюшной полости [7, 13].

Следует отметить, что причины заболевания разнообразны, а следовательно, и цифры летальности существенно разнятся. Так, при нестрангуляционной форме тонкокишечной непроходимости послеоперационная летальность не превышает 5%, в то же время при странгуляционной достигает 25% [1, 5, 6, 7, 13]. При толстокишечной непроходимости у больных старших возрастных групп, имеющих выраженные сопутствующие заболевания, послеоперационная летальность достигает 20-40% [2, 10].

Высокая смертность объясняется тем, что у больных с данной патологией в послеоперационном периоде развивается большое количество тяжелых гнойно-септических осложнений, достигающее 50-86% [2, 4, 8]. Для профилактики и борьбы с гнойными осложнениями у больных ОНК широко используют комбинации различных антибактериальных препаратов с метронидазолом [9].

Цель исследования – на модели экспериментального механического илеуса определить

способность измененной стенки кишки удерживать метронидазол.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Эксперимент выполнен на 20 крысах линии "Вистар", которым сформирована модель ОНК путем перевязки лигатурой просвета тонкой кишки на середине расстояния между двенадцатиперстной кишкой и илеоцекальным углом. Животные разделены на 4 группы по 5 особей в каждой. Контрольную группу составили животные с экспериментальным илеусом, которым метронидазол не вводили. Животным трех основных групп вводили метронидазол в вену хвоста в дозе согласно инструкции с перерасчетом на вес животного. Животных первой группы выводили из эксперимента через 12 ч. от начала формирования ОНК и введения метронидазола. Вторую группу животных выводили из эксперимента через 24 ч., а третью – через 36 ч. от начала эксперимента. Все манипуляции с животными производили в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментальных исследований (Женева, 2004) и законом Украины № 3477 «Про захист тварин від жорсткого поводження» від 21.02.2006.

После выведения животных из эксперимента согласно указанным выше срокам производили вскрытие брюшной полости с оценкой ее состояния. Затем иссекали два фрагмента тонкой кишки весом по 1,5 г, которые расположены на 1 см выше места препятствия. Первый фрагмент фиксировали в формалине и направляли для

гистологического исследования структурных изменений в стенке кишки выше препятствия. Во втором фрагменте определяли количество метронидазола, сохранившегося в тканях измененной кишки.

Для гистологического исследования биоптат фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина с парафиновой заливкой для подготовки срезов толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м.

Для определения содержания метронидазола в стенке кишки навеску ткани массой 1,5 г гомогенизировали в 3 мл физиологического раствора до полного разрушения клеток ткани и доводили до объема 7 мл с помощью физиологического раствора. Затем образцы центрифугировали на ультрацентрифуге в течение 15 мин. со скоростью 10 000 об./мин. После этого верхний прозрачный слой фильтровали через фторопластовый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 0,5 мл, и определяли содержание метронидазола в фильтрате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методике, описанной в Европейской фармакопее (2009) [11].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы через 12 ч. существования ОНК без введения метронидазола в брюшной полости обнаружен в небольшом количестве серозный выпот. Петля кишки над местом препятствия расширена более чем вдвое и составила  $9 \pm 0,01$  мм. Серозная ее поверхность была тусклая с резко инъецированными сосудами. Отводящий сегмент кишки спавшийся. Через 24 ч. наблюдались все признаки перитонита: большое количество выпота, серозный покров париетальной брюшины серый, тусклый. На петлях кишечника появился налет фибрина. Через 36 ч существования механической непроходимости кишечника в контрольной группе были обнаружены признаки фибринозно-гнойного перитонита, о котором свидетельствовал имеющийся в брюшной полости гнойный выпот с колибациллярным запахом. Расширенные петли кишки выше и ниже препятствия покрыты фибрином. Наличие множественных темных пятен на кишке выше места препятствия являются признаком прогрессирующего перитонита с деструкцией стенки кишки.

У животных первой группы, которые получали в лечебной дозе метронидазол, через 12 ч. ОНК обнаружены изменения, аналогичные тем, которые выявлены у животных контрольной группы через 6 ч. течения ОНК: выпота нет, приводящая кишка расширена до  $8 \pm 0,01$  мм, стенка ее покрыта блестящей серозой с инъе-

цированными сосудами, а ниже места препятствия кишка была спавшаяся.

В группе животных, выведенных из эксперимента через 24 ч., в брюшной полости на фоне лечения метронидазолом обнаружен в небольшом количестве серозный выпот, серозная оболочка с инъецированными сосудами, но без гнойно-фибринозных наложений. Участок кишки, расположенный выше лигатуры, расширен до  $9 \pm 0,02$  мм, ниже лигатуры кишка спавшаяся.

Через 36 ч. у животных, получавших метронидазол, появилось значительное количество мутного выпота, с неприятным запахом. На серозной оболочке париетальной и висцеральной брюшины серого цвета появились фибринозные наложения. Кишка, расположенная ниже лигатуры, расширена до  $7 \pm 0,02$  мм за счет начинающегося перитонита.

При изучении гистоструктуры стенки измененной кишки было установлено, что в кишке, находящейся выше лигатуры, обнаружены признаки гнойного энтерита, который прогрессировал по-разному. Более быстро процессы гнойного воспаления и деструкции стенки протекали в контрольной группе. У животных, получавших метронидазол, процессы деструкции в стенке кишки в эти же сроки эксперимента были менее выражены.

Результаты экспериментального исследования показали, что в контрольной группе, где животным не вводили метронидазол, уже через 12 ч. существования ОНК появляются признаки перитонита, который прогрессировал со временем. Через 24 ч. перитонит приобретал фибринозно-гнойный характер, о чем свидетельствовал характер выпота в брюшной полости. Спустя 36 ч. появлялись признаки некроза в стенке кишки, лежащей выше места препятствия, с последующей перфорацией и развитием калового перитонита.

В исследуемой группе животных, получавших метронидазол, развитие гнойного воспаления в стенке кишки происходило медленнее, а признаки перитонита появлялись с замедлением в среднем на 6 ч.

Одновременно у животных основных групп после выведения их из эксперимента во втором фрагменте измененной кишки определяли количество метронидазола (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в течение первых 24 ч. идет накопление метронидазола в тканях: через 24 ч. вещество обнаруживается в концентрации до 2,714 мкг/г ткани (табл. 1). Это отчетливо

представлено на хроматограммах: между 5 и 6 мин. определяются пики, соответствующие количеству метронидазола в тканях кишки через 12 и 24 ч. (рис. 3, 4). Затем концентрация препарата резко падает: на хроматограммах образцов, взятых через 36 часов на фоне введения метронидазола (рис. 5), также, как и на хроматограмме

контрольного образца без введения метронидазола (рис. 2), не обнаруживается пик с относительным временем удерживания препарата между 5 и 6 мин. Достоверность данных хроматограмм эксперимента сопоставляли с заданной концентрацией метронидазола (рис. 1).

Таблица 1

### Концентрация метронидазола в тканях кишки при экспериментальной ОНК

Образец	Площадь пика метронидазола	Масса навески ткани, г	Объем раствора, мл	Концентрация, мкг/мл	Концентрация, мкг/г
Контроль	–	1,61	7,0	–	–
12 ч	4237	1,46	7,0	0,119	0,570
24 ч	19650	1,42	7,0	0,551	2,714
36 ч	–	1,64	7,0	–	–
Раствор сравнения	4014	–	–	0,11248	–

Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что воспаленная стенка кишки при механическом илеусе способна неравномерно по времени накапливать и удерживать метронидазол.

На начальных этапах (6-12 ч.) формирования илеуса, когда гнойное воспаление в стенке кишки только начинается и не выражено нарушение микроциркуляции, происходит постепенное увеличение концентрации метронидазола,

соответствующее его лечебной дозе. По мере развития в стенке кишки гнойного воспаления количество метронидазола в ней уменьшается, а через 36 ч. препарат в тканях кишки не определяется.

Результаты экспериментального исследования показали, что данные визуального осмотра брюшной полости и гистоструктуры стенки кишки при экспериментальном илеусе коррелируют с количеством содержания метронидазола в тканях кишки.

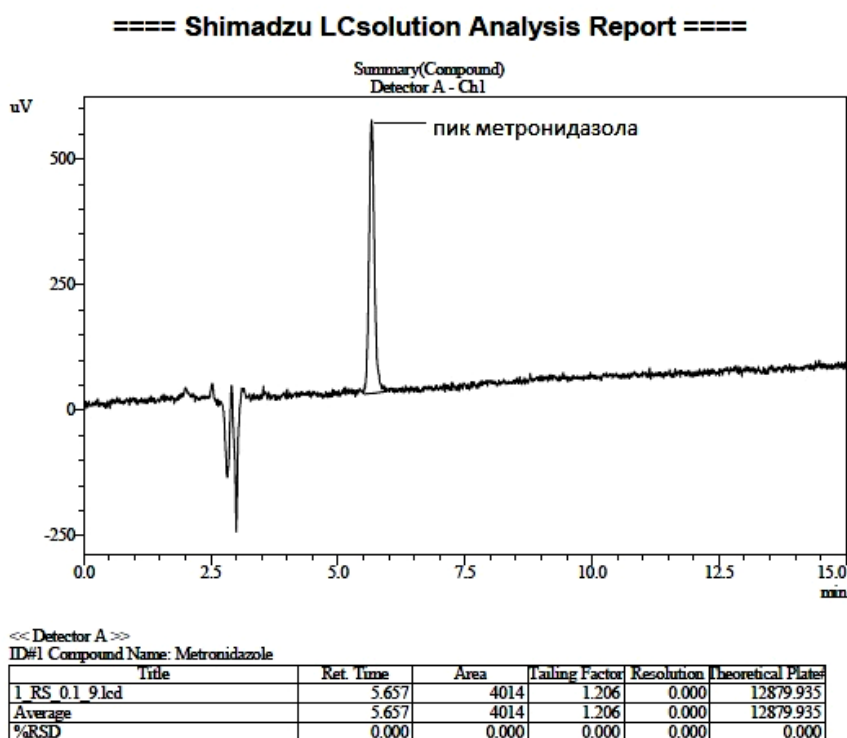


Рис. 1. Хроматограмма раствора сравнения с известной концентрацией метронидазола 0,11248 мкг/мл

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

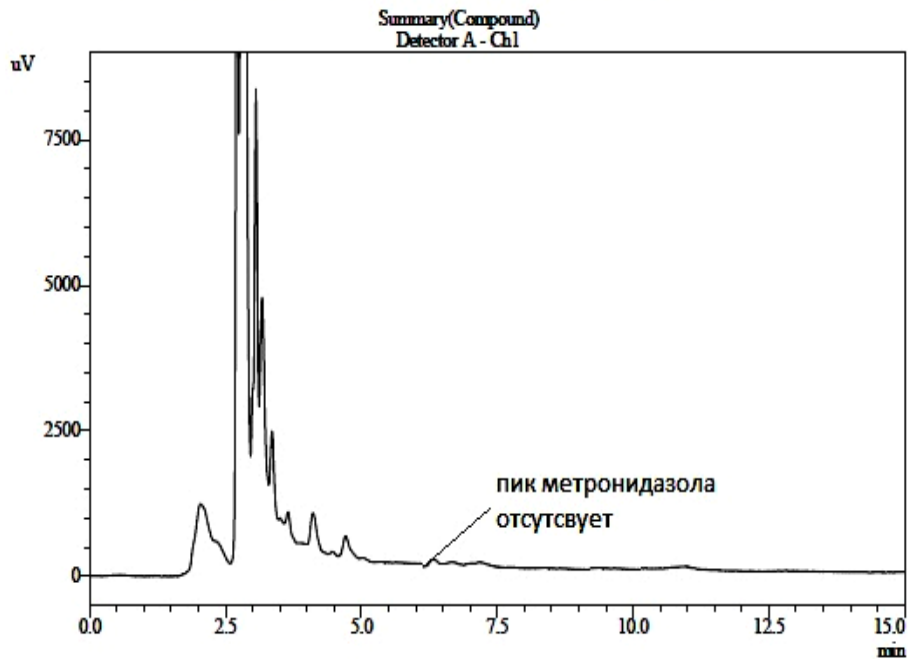
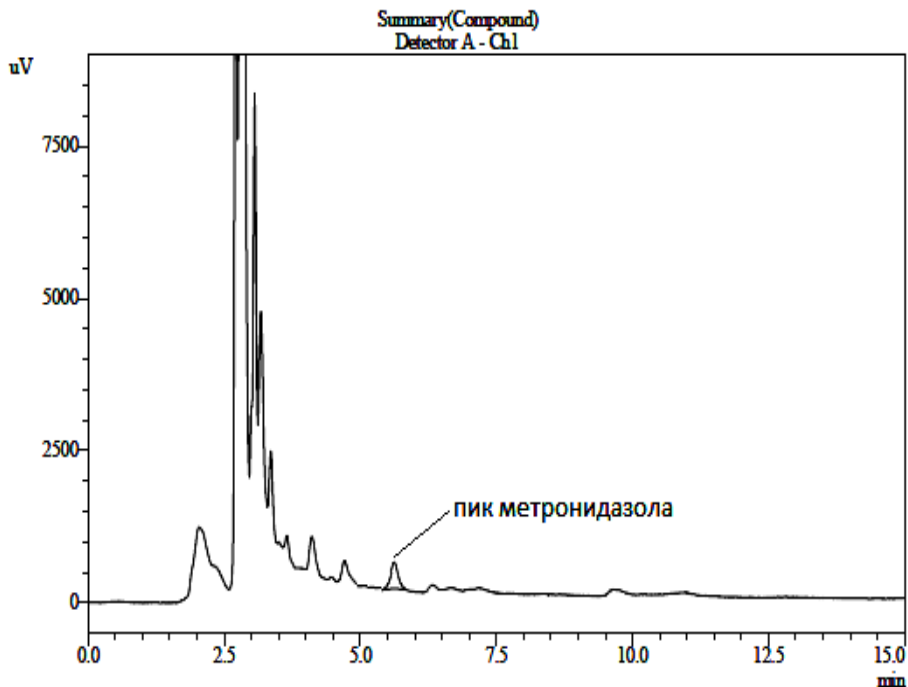


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора, полученная из контрольной пробы (метронидазол не вводили)

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====



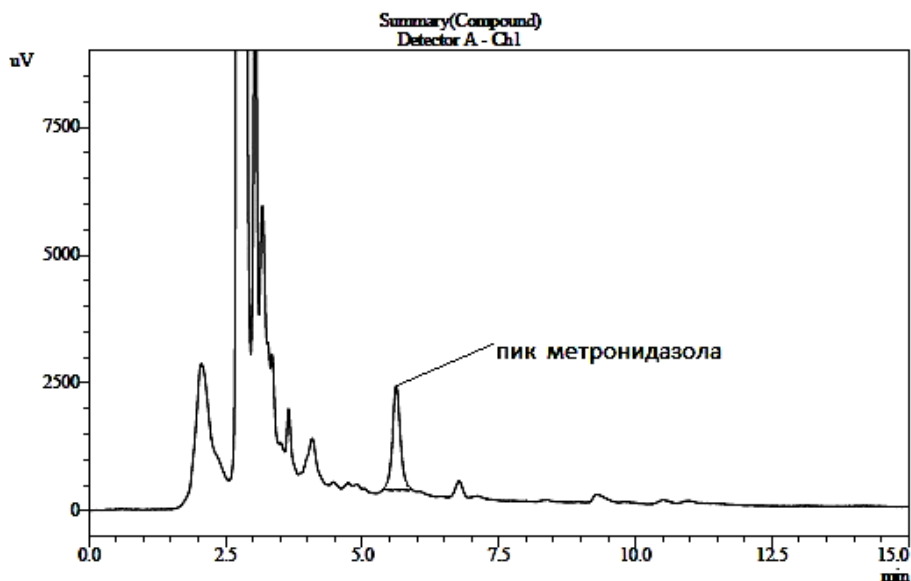
<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: Metronidazole

Title	Ret. Time	Area	Tailing Factor	Resolution	Theoretical Plates
1 12 12.lcd	5.621	4237	0.000	0.000	6209.392
Average	5.621	4237	0.000	0.000	6209.392
%RSD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Рис. 3. Хроматограмма раствора, полученная из пробы через 12 ч. экспериментального илеуса

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====



<< Detector A >>  
ID#1 Compound Name: Metronidazole

Title	Ret. Time	Area	Calcing Factor	Resolution	Theoretical Plates
1_24_13.lcd	5.617	19650	0.000	0.000	6646.864
Average	5.617	19650	0.000	0.000	6646.864
%RSD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Рис. 4. Хроматограмма раствора, полученная из пробы через 24 ч. экспериментального илеуса

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

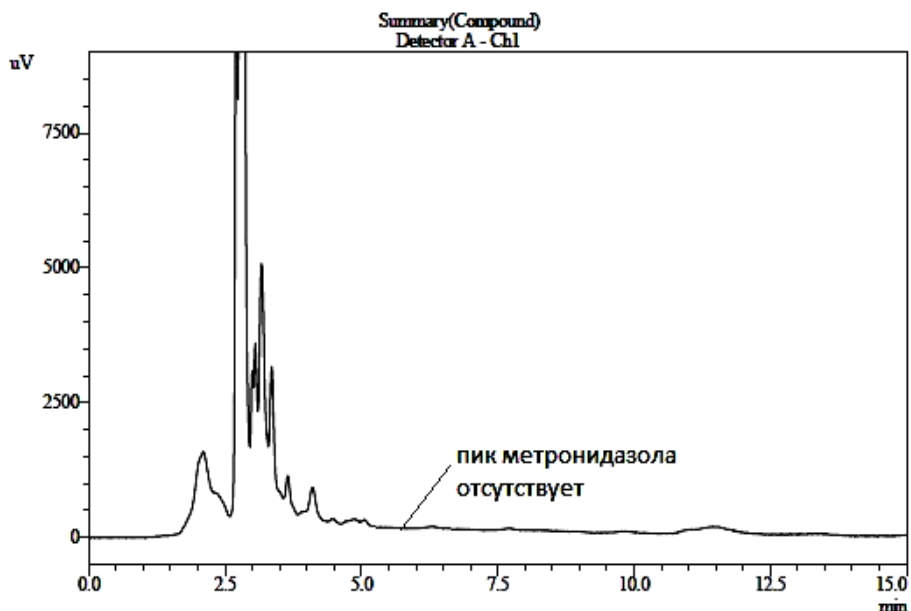


Рис. 5. Хроматограмма раствора, полученная из пробы через 36 ч. экспериментального илеуса: отсутствие метронидазола в растворе

**ВЫВОДЫ**

1. Накопление метронидазола в флегмонозно измененной стенке кишки при экспериментальном илеусе в лечебных концентрациях происходит

в течение первых 24 ч. и носит кратковременный характер, что подтверждено результатами метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2. Отсутствие возможности кумуляции антибактериальных препаратов (метронидазол) стенкой воспаленной кишки после 24 ч. способствует

развитию гнойных осложнений у больных с ОНК при позднем поступлении их в стационар.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ лечения острой спаечной кишечной непроходимости / В.В. Бойко, И.В. Криворотко, Е.М. Климова [и др.] // Харк. хір. шк. – 2013. – № 5. – С. 5-8.

2. Богун О.А. Профілактика гнійно-септичних ускладнень у хворих на гостру непрохідність кишечника: автореф. дис. на соискание учен. степ. / О.А. Богун. – Харків. – 2010. – 16 с.

3. Бойко В.В. Діагностика та лікування хворих з гострою непрохідністю кишки / В.В. Бойко. – Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2014. – 176 с.

4. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения 1992-2014 гг. / А.С. Ермолов, П.А. Ярцев, А.Г. Лебедев [и др.]; под ред. А.С. Ермолова. – Москва: Изд. дом Видар, 2015. – 640 с.

5. Комплексне лікування гострої кишкової непрохідності не пухлинного генезу / В.О. Шапринський, О.А. Камінський [та ін.] // Харк. хірург. школа. – 2014. – № 2. – С. 62-65.

6. Непроходимость кишечника: руководство для врачей / А.П. Радзиховский, О.А. Беляева, Е.Б. Колесников [и др.]; под ред. А.П. Радзиховского. – Киев: Феникс, 2012. – 504 с.

7. Дифференциальная диагностика и лечение хирургических болезней: рук. по клин. хирургии: под ред. П.Г. Кондратенко. – Донецк, 2013. – 752 с.

8. Современные принципы и возможности хирургического лечения больных острой непроходимостью толстой кишки / И.М. Тодуров, Л.С. Белянский, Н.В. Манойло, А.В. Перехрестенко // Матер. науч.-практ. конф. «Актуальні питання невідкладної хірургії». – Харк. хірург. школа. – 2008. – № 2. – С. 290-295.

9. Справочник «Компендиум 2013 – лекарственные препараты» / под ред. В.Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2013. – 2360 с.

10. Толстокишечный илеус в свете факторов риска / И.А. Акперов, И.С. Каленич, Б.А. Косяков, Ю.Л. Шальков // Харк. хір. шк. – 2012. – № 3(54). – С. 23-25.

11. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition (EP 9.0, 2017).

12. Metronidazole. – Eur. Pharmacopoeia 9.0. – P. 3059.

13. Schwartz Principles of Surgery, Ninth Edition / The McGraw-Hill, 2010. – P. 1888.

### REFERENCES

1. Boiko VV, Kryvorotko IV, Klimova EM, et al. [Analysis of the treatment of acute adhesive intestinal obstruction]. Khark. khirurg. shkola. 2013;5:5-8. Russian.

2. Bohun OA. [Prevention of purulent-septic complications in patients with acute intestinal obstruction]. Avt. Kharkiv; 2010. Ukrainian.

3. Boiko VV. [Diagnosis and treatment of patients with acute intestinal obstruction]. Kharkiv, KhNU VN Karazina. 2014;176. Ukrainian.

4. Yermolov AS, Yartsev PA, Lebedev AG, et al. [Diagnosis and treatment of acute surgical diseases of the abdominal cavity. The experience of Moscow public health in 1992-2014]. edit. Ermolov AS. Moskva, Vidar. 2015;640. Russian.

5. Shaprynskiy VO, Kaminskiy OA, et al. [Comprehensive treatment of acute intestinal obstruction of nontumorigenesis]. Khark. khir. shkola. 2014;2:62-65. Ukrainian.

6. Radzikhovskiy AP, Belyaeva OA, Kolesnikov EB, et al. [Bowel obstruction: a guide for doctors]. edit. Razdikhovskiy AP. Kyiv, Feniks. 2012;504. Russian.

7. [Manual of Clinical Surgery. Differential diagnosis and treatment of surgical diseases]. edit. Kondratenko PG. Donetsk. 2013;752. Russian.

8. Todurov IM, Belyanskiy LS, Manoylo NV, Perekhrestenko AV. [Modern principles and possibilities of surgical treatment of patients with acute obstruction of the large intestine]. Conference «Urgent questions of urgent surgery». Khark. khirurg. shkola. 2008;2:290-5. Russian.

9. [Reference book "Compendium 2013 – medicines"]. Editor Kovalenko VN.. Kyiv, Morion. 2013;2360. Russian.

10. Akperov IA, Kalenich IS, Kosyakov BA, Shalkov YuL, et al. [Colonic ileus in the light of risk factors]. Khark. khirurg. shkola. 2012;3(54):23-25. Russian.

11. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition (EP 9.0); 2017.

12. Metronidazole. European Pharmacopoeia 9.0.; 3059.

13. Schwartz Principles of Surgery, Ninth Edition. The McGraw-Hill. 2010;1888.

