

А. Н. ТИШИН¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², О. М. ТИШИНА³, Л. Н. СЕРНОВ²,
В. Я. ПРОВоторов², Е. А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА²

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЕНТА НА ОСНОВЕ МОНТМОРИЛЛОНИТА ПО ОТНОШЕНИЮ К ЭНТЕРОТОКСИНУ *E. coli* НА МОДЕЛИ ИЗОЛИРОВАННЫХ ПЕТЕЛЬ КИШКИ

¹ ОГБУЗ «Яковлевская ЦРБ». Россия, 309070, Белгородская область, г. Строитель, ул. Ленина, д. 26;
тел.: 8-919-4360996; e-mail: antoshatishin@yandex.ru

² Кафедра фармакологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел.: 8(4722)301373; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

³ ФКУЗ «Медико-санитарная часть УМВД России по Орловской области». Россия, 302028, г. Орёл, ул. Салтыкова-Щедрина, 37; тел.: 89534160304; e-mail: 1068573@bsu.edu.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить сорбционную активность энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 в отношении энтеротоксина *E. coli* in vivo.

Материал и методы. У лабораторных крыс под наркозом формировали изолированные петли тонкого кишечника, в контрольные петли вводили токсин *E. coli* в дозе 2 мкг/петлю. Энтеросорбент под шифром Crim_04 в виде водных суспензий с концентрацией 50 мг/мл, 100 мг/мл и 200 мг/мл вводили в просвет петель с токсином. Через 4 часа оценивали выраженность выхода жидкости в просвет кишки и её ингибирование энтеросорбентом. Препаратом сравнения выступала «Смекта».

Результаты. Введение токсина в просвет кишки вызывало усиленный выход жидкости, индекс дилатации для контрольных петель составил 112,7±1,2 мг/см против 27,4±0,4 мг/см у интактных петель. Энтеросорбент под шифром Crim_04 оказывал дозозависимый ингибирующий эффект на выход жидкости в просвет кишки, в концентрации 200 мг/мл индекс дилатации составил 31,6±0,8 мг/см, ингибирование выхода жидкости на 95,1%. Этот эффект подтвержден морфологически, морфометрические показатели при применении энтеросорбента под шифром Crim_04 приближаются к уровню интактных петель.

Заключение. Энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 обладает высокой сорбционной активностью по отношению к термолабильному холероподобному энтеротоксину *E. coli* на модели изолированной петли кишечника.

Ключевые слова: энтеросорбция, энтеросорбенты, монтмориллонит, токсин, острая диарея

Для цитирования: Тишин А. Н., Покровский М. В., Тишина О. М., Сернов Л. Н., Провоторов В. Я., Бесхмельница Е. А. Изучение сорбционной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита по отношению к энтеротоксину *E. coli* на модели изолированных петель кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):106-113. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-106-113

For citation: Tishin A. N., Pokrovskii M. V., Tishina O. M., Semov L. N., Provotorov V. J., Beskhmel'nitsyna E. A. Study of the sorption activity of enterosorbent on the basis of montmorillonite as to the *E. coli* enterotoxin on the model of isolated loops of the intestine. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;24(3);106-113. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-106-113

А. Н. ТИШИН¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², О. М. ТИШИНА³, Л. Н. СЕРНОВ², В. Я. ПРОВоторов²,
Е. А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА²

STUDY OF THE SORPTION ACTIVITY OF ENTEROSORBENT ON THE BASIS
OF MONTMORILLONITE AGAINST THE *E. coli* ENTEROTOXIN ON THE MODEL OF ISOLATED LOOPES
OF THE INTESTINE

¹ Yakovlevskaya hospital, Russia, 309070, Belgorod region, Stroitel, st. Lenina, 26; tel.: 89194360996;
e-mail: antoshatishin@yandex.ru

² Department of Pharmacology, Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod,
st. Pobedy, 85; tel.: 8 (4722) 301373; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

³ Medical-sanitary part of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Oryol region, Russia, 302028, Orel,
st. Saltykov-Shchedrin, 37; tel.: 89534160304; e-mail: 1068573@bsu.edu.ru

SUMMARY

Aim. To study the sorption activity of enterosorbent based on montmorillonite under the laboratory cipher of Crim_04 against *E.coli* enterotoxin in vivo.

Material and Methods. Isolated loops of the small intestine were formed in laboratory rats under anesthesia, and *E. coli* toxin was injected into the control loops at a dose of 2 µg/loop. The enterosorbent under the code Crim_04 in the form of water suspensions with concentrations of 50 mg/ml, 100 mg/ml and 200 mg/ml was injected into the lumen of the loops with toxin. After 4 hours, the expression of the fluid in the lumen of the intestine and its inhibition by the enterosorbent were evaluated. Comparison was Smekta.

Results. The introduction of toxin into the lumen of the gut caused an increased fluid yield, the dilatation index for the control loops was 112,7±1,2 mg/cm versus 27,4±0,4 mg / cm in intact loops. The enterosorbent under the Crim_04 cipher exhibited a dose-dependent inhibitory effect on the fluid outlet into the lumen of the gut, at a concentration of 200 mg/ml, the dilation index was 31,6±0,8 mg / cm, inhibiting the fluid yield by 95,1%. This effect is confirmed morphologically, the morphometric parameters when using enterosorbent under the Crim_04 cipher are close to the level of intact loops.

Conclusion. The montmorillonite-based enterosorbent under the laboratory cipher Crim_04 has a high sorption activity against the thermolabile cholera-like *E. coli* enterotoxin on the isolated bowel loop model.

Keywords: enterosorption, enterosorbents, montmorillonite, toxin, acute diarrhea

Введение

На сегодняшний день в мире остается довольно острой проблема острой диареи, связанной с загрязнением пищи и питьевой воды токсинами бактериального и вирусного происхождения. Диарея входит в десятку ведущих причин смертности в мире, унося около 1,39 млн жизней ежегодно [1, 2]. Одним из патогенетических вариантов острой диареи является секреторная диарея, связанная с развитием прямой стимуляции выхода жидкости и электролитов в просвет кишки. Чаще всего этот патогенетический вариант диареи связан с бактериальной и вирусной инфекцией [3, 4, 5].

Одним из наиболее распространенных, эффективных и доступных методов адьювантной терапии острых диарей является метод энтеросорбции [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Особый интерес в этом отношении представляет минеральное сырье, в частности монтмориллонит. Монтмориллонит относится к слоистым минералам из группы смектитов и, благодаря своей структуре, имеет высокую сорбционную площадь и сорбционную емкость [12, 13, 14, 15, 16]. В экспериментальных исследованиях показано, что монтмориллонит обладает высокой сорбционной активностью по отношению к энтеротоксинам бактерий [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Обогащенный наночастицами серебра монтмориллонит обладает бактерицидным эффектом [17, 19]. Ранее нами было показано, что энтеросорбенты на основе монтмориллонита обладают противодиарейной активностью на модели экспериментальной диареи [24]. Диоктаэдрический смектит, обладающий сходным строением с монтмориллонитом, обладает цитомукопротекторным эффектом при пероральном применении [18, 25].

Цель исследования

Изучить сорбционную активность энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 в широком диапазоне доз в отношении энтеротоксина *E.coli* на модели изолированной петли кишечника.

Материал и методы

Объектом исследования явился опытный образец энтеросорбента на основе монтмориллонита крымского месторождения под лабораторным шифром Crim_04, предоставленный ООО «Крымфармамед». Опытный образец энтеросорбента Crim_04 представляет собой порошок от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневатого-желтого цвета с запахом ванилина. В состав входят монтмориллонит, модифицированный ионами серебра, ванилин, декстроза моногидрат, сахарин натрия, аэросил 200. Массовая доля монтмориллонита составляет 62,4%, содержание серебра – 0,15%. Размер наиболее часто встречающихся частиц в суспензии составляет 7,08 мкм.

В исследовании использовали 140 самцов крыс линии Wistar массой 200±20 г. Животные были получены из вивария ФГАОУ «Белгородский государственный университет». Условия содержания: в стандартных условиях в соответствии с санитарными правилами (№ 1045-73), утвержденными МЗ СССР 06.04.73 г., приказом МЗ СССР №755 от 12.08.77 г. и ГОСТ Р 53434-2009.

Все этапы исследования были выполнены в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [Directive 2010/63/EU].

До эксперимента животные голодали 1 сутки при свободном доступе к воде. Для наркоза использовали хлоралгидрат 300 мг/кг внутривентриально. После эпиляции волосяного покрова на животе осуществлялась лапаротомия 2,5 см. На расстоянии в 5 см от желудка на кишечник накладывали первую лигатуру при постоянном орошении 0,9% раствором натрия хлорида. Затем с шагом 2,5 см на кишечник

накладывались лигатуры для создания изолированных петель, избегая лигирования сосудистых питающих пучков. В просвет двух первых петель вводился 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 0,2 мл (внутренний контроль, интактные петли), в остальные – термолабильный холероподобный энтеротоксин *E.coli* (ТХЭТ, Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мкг/петлю в объеме 0,2 мл [26].

Водные суспензии Crim_04 и Смекты® в концентрации 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл вводились в просвет петель кишки с токсином в объеме 0,2 мл. Концентрация энтеросорбентов в суспензии определялась эмпирически, учитывая проходимость суспензии через иглу инсулинового шприца. В контрольной группе – 2 мкг энтеротоксина и 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Водные суспензии энтеросорбентов и 0,9% раствор натрия хлорида вводился в просвет кишки одновременно с энтеротоксином *E.coli*. Передняя брюшная стенка ушивалась послойно. Животные помещались в индивидуальные клетки. Через 4 часа животные выводились из эксперимента. Степень воздействия токсина оценивали по индексу дилатации: $ИД = M/L$, где M – вес петли в мг, L – ее длина в см. Выраженность ингибирования выхода жидкости в просвет петель кишки определяли по формуле: $ИВЖ = [(Δ2 - Δ1) / Δ2] * 100%$, где Δ1 – разница между ИД петель с токсином, и контрольных петель у опытных животных; Δ2 – то же в контрольной группе. При этом уровень выхода жидкости в контрольных петлях принимался за 100%.

Для гистологического исследования у животных забирали участки ткани тонкого кишечника. При этом участки тканей фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Окраску проводили гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе «Микмед-6» (ЛОМО, Санкт-Петербург), анализ изображений осуществлялся с помощью программы «Микро-анализ Pro» (ООО «ЛОМО-Микросистемы», Санкт-Петербург).

Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Достоверность различий между показателями в группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия на уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили с помощью программ для статистического анализа Microsoft Office Excel 2010 и STATISTIKA 10.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

В результате исследования было выявлено, что введение в изолированную петлю кишечника ТХЭТ в дозе 2 мкг на петлю вызывает по-

вышенную экссудацию в просвет кишки, накопление жидкости в ней как, что выражается в возрастании величины индекса дилатации для этих петель в сравнении с контрольными петлями. Применение энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 значительно уменьшает выраженность дилатации кишки под действием ТХЭТ, при этом этот эффект носит дозозависимый характер. Сорбционная активность энтеросорбента под шифром Crim_04 в различных дозах по отношению к термолабильному холероподобному энтеротоксину *E.coli* на модели изолированной петли кишечника достоверно не отличается от сорбционной активности препарата «Смекта» (рис. 1).

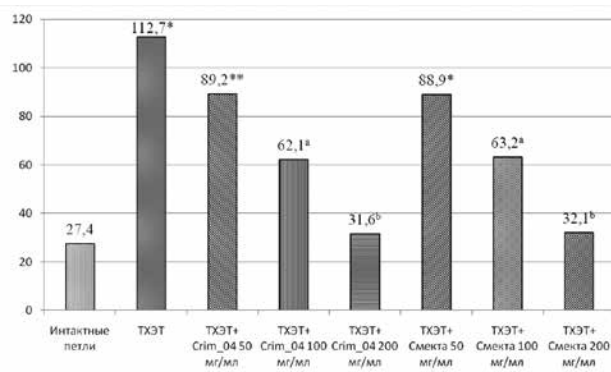


Рис. 1. Дозозависимый эффект энтеросорбента под шифром Crim_04 в сравнении с препаратом «Смекта» по индексу дилатации на модели изолированной петли кишечника (мг/см).

Примечание: * – при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** – при $p < 0,05$ в сравнении с ТХЭТ; а – при $p < 0,05$ в сравнении с энтеросорбентами в дозе 50 мг/мл; b – при $p < 0,05$ в сравнении с энтеросорбентами в дозе 100 мг/мл.

Установлено, что применение энтеросорбента под шифром Crim_04 на модели изолированной петли кишечника значительно уменьшает выраженность выхода жидкости в просвет кишки при воздействии термолабильного холероподобного энтеротоксина *E.coli* в дозе 2 мкг/петлю. Этот эффект носил четкий дозозависимый характер, наибольшую активность энтеросорбент под шифром Crim_04 имел в концентрации суспензии 200 мг/мл. Активность энтеросорбента под шифром Crim_04 достоверно не отличалась от активности препарата «Смекта» (рис. 2).

Морфологическое исследование включало в себя оценку микроскопической картины микропрепаратов тонкой кишки лабораторных крыс, а так же измерение высоты ворсинок и их ширины у основания, глубины и ширины крипт и расчет отношения длины ворсинки к её ширине у основания и длины ворсинки к глубине крипт.

При морфологическом изучении материала, полученном из петель кишечника контрольных

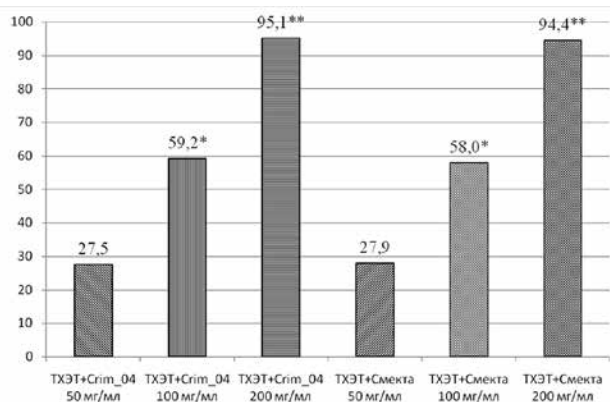


Рис. 2. Дозозависимый эффект энтеросорбента под шифром Crim_04 в сравнении с препаратом «Смекта» по выраженности ингибирования выхода жидкости в просвет кишки на модели изолированной петли кишечника (%).

Примечание: * – при $p < 0,05$ в сравнении с энтеросорбентами в дозе 50 мг/мл; ** – при $p < 0,05$ в сравнении с энтеросорбентами в дозе 100 мг/мл.

наблюдались выраженные изменения структуры тонкого кишечника. Макроскопически стенка кишки утолщена, слизистая кишечника набухшая, отечная, грязно-серого цвета, отмечаются участки гиперемии, точечных кровоизлияний, главным образом на верхушках складок. Поверхность слизистой оболочки покрыта мутной, жидкой слизью, которая хорошо смывается водой.

Микроскопически слизистая сильно отечна, ворсинки отечны и гиперемированы. Определяется укорочение и деформирование ворсинок, гипертрофия крипт. На концах ворсинок наблюдается слущивание эпителия с обнажением собственной пластинки слизистой, точечные кровоизлияния. Кровеносные сосуды слизистой и подслизистого слоя полнокровны. В подслизистом слое определяется выраженная лимфоидная инфильтрация. Мышечная и серозная оболочки кишечника без изменений. В просвете кишки большое количество слизи (рис. 3, В, Г). Эти изменения не были характерны для материала из интактных петель (рис. 3, А, Б).

У животных, которым в просвет кишки вводили энтеросорбент под лабораторным шифром Crim_04 в виде водной суспензии с концентрацией 50 мг/кг, патологические изменения в строении тонкого кишечника характеризовались наличием отека гиперемии слизистой оболочки, точечными кровоизлияниями в слизистую, единичными участками обнажения собственной пластинки слизистой, умеренное кровенаполнение сосудов слизистой и подслизистого слоя. Мышечная и серозная оболочки без патологии.

В материале, полученном из петель, в которые вводили энтеросорбент под шифром Crim_04 в виде суспензии с концентрацией 100 мг/мл на

модели изолированной петли кишечника, патологические изменения тонкой кишки заключались в отеке слизистой оболочки, гиперемии слизистой, кровоизлияний не наблюдалось. Явления слущивания эпителия были умеренными, встречались единичные участки обнажения собственной пластинки слизистой оболочки. Кровенаполнение сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя было умеренным. Мышечный слой и серозная оболочка без патологических изменений.

В препаратах от животных при применении энтеросорбента под шифром Crim_04 в концентрации суспензии 200 мг/мл на модели изолированной петли кишечника наблюдали слизистую обычного строения, отека не было, участки гиперемии не встречались. Подслизистый слой обычного строения. Сосуды умеренно полнокровны. Мышечная и серозная оболочки без патологии (рис. 3, Д, Е).

При проведении морфометрических исследований было установлено, что в препаратах интактных петель длина и ширина ворсинок слизистой, а также глубина и ширина крипт находилась в пределах нормы, что свидетельствовало об от-

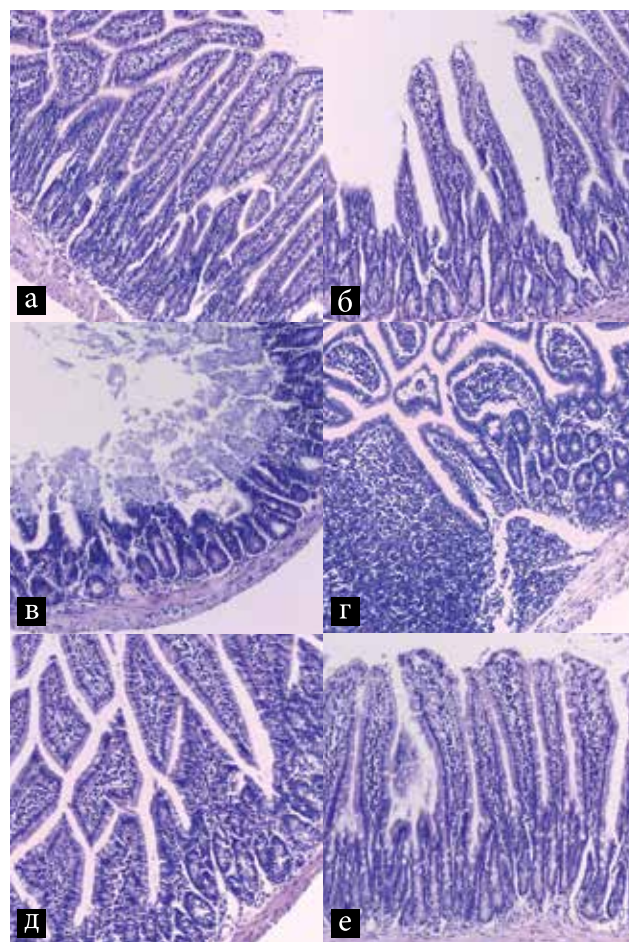


Рис. 3. Гистологическая структура тонкой кишки мышей при моделировании изолированных петель кишки с энтеротоксином *E. coli* (микрофото, X100): А, Б – интактные петли; В, Г – контрольные петли; Д, Е – петли с введение энтеросорбента под шифром Crim_04 в концентрации 200 мг/мл. Окр. гематоксилином и эозином.

сутствии отека слизистой оболочки и подслизистого слоя и сохранения слизистой нормальных сорбционных свойств. В контрольных петлях на модели изолированной петли кишечника выявлены значительные изменения размеров ворсинок и гипертрофия крипт с уменьшением высоты ворсинок в 2,25 раз по сравнению с интактными животными, увеличение ширины ворсинок у основания в 1,3 раза, глубины крипт в 1,2 раза и ширины крипт в 1,3 раза. Применение энтеросорбента под шифром Crim_04 в виде суспензии с концентрацией 200 мг/мл значительно улучшало гистологическую картину тонкой кишки, приближая морфометрические показатели к уровню

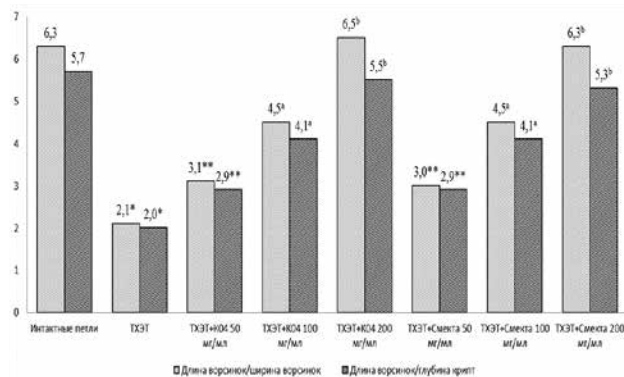


Рис. 4. Влияние энтеросорбента под шифром Crim_04 на отношение длины ворсинок к ширине ворсинок и длины ворсинок к глубине крипт в тонкой кишке крыс при моделировании изолированной петли кишечника (усл. ед.).

Примечание: * - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными петлями; ** - при $p < 0,05$ в сравнении с контрольными петлями; а - $p < 0,05$ в сравнении с группой энтеросорбентов в концентрации 50 мг/мл; б - $p < 0,05$ в сравнении с группой энтеросорбентов в концентрации 100 мг/мл.

интактных животных. Энтеросорбент под шифром Crim_04 в виде суспензии с концентрацией 200 мг/мл значительно увеличивал отношение длины ворсинки к её ширине у основания, а также отношение длины ворсинки к глубине крипт, достигая по этому показателю уровня интактных животных. Это свидетельствует о значительном уменьшении отека, предотвращения развития деформации структурных элементов слизистой оболочки и сохранения её функции (рис. 4, таблица).

Таким образом, для изучения сорбционной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита под шифром Crim_04 в отношении токсинов бактерий использовали модель изолированной петли кишечника с введением в просвет кишки термолабильного холероподобного токсина *E. coli* в дозе 2 мкг/петлю. Известно, что токсины бактерий вызывают выраженные изменения в слизистой кишечника, приводя к нарушению ионного транспорта, сорбции воды и нутриентов, развитию диареи [18, 21, 27, 28]. Установлено, что энтеротоксин кишечной палочки вызывает усиленный выход жидкости в просвет кишки, что выражается в значительном индексе дилатации до $112,7 \pm 2,1$ мг/см в сравнении с интактными петлями – $27,4 \pm 0,4$ мг/см [26]. Энтеросорбент под шифром Crim_04 имеет высокую сорбционную активность в отношении термолабильного холероподобного токсина *E. coli*, что проявляется предотвращением действия токсина на слизистую кишечника, применение энтеросорбента уменьшало индекс дилатации тонкой кишки до $31,6 \pm 0,8$ мг/см и ингибировало выход жидкости в просвет кишечника на 95,1% по сравнению с контрольными петлями [19, 22, 23]. Этот эффект носил дозозависимый характер, наиболее выраженным он был при применении энтеросор-

Таблица

Влияние применения энтеросорбента под шифром Crim_04 на морфометрические показатели тонкой кишки крыс при моделировании изолированных петель кишечника ($M \pm m$)

Серия	Концентрация (мг/мл)	Длина ворсинок (мкм)	Ширина ворсинок (мкм)	Глубина крипт (мкм)	Ширина крипт (мкм)
Интактные петли	—	521,7±3,5	83,4±2,4	91,5±1,7	56,7±1,1
ТХЭТ	0,002	231,6±2,8 ⁺	108,4±0,8 ⁺	113,4±1,1 ⁺	74,1±2,2 ⁺
ТХЭТ+ Crim_04	50	304,1±1,2 [*]	98,4±1,2 [*]	102,8±1,0 [*]	70,2±0,9 [*]
	100	401,8±1,3 ^a	88,7±1,6 ^a	98,1±0,8 ^a	68,4±1,2 ^a
	200	512,8±2,4 ^b	79,4±0,7 ^b	93,1±1,1 ^b	59,1±1,0 ^b
ТХЭТ+Смекта®	50	301,8±1,3 [*]	99,7±0,9 [*]	105,7±1,3 [*]	72,6±1,6 [*]
	100	405,1±2,3 ^a	90,1±1,2 ^a	98,8±1,0 ^a	69,2±0,7 ^a
	200	508,6±3,4 ^b	80,5±1,6 ^b	95,3±1,4 ^b	61,2±1,3 ^b

Примечание: + - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными петлями; * - при $p < 0,05$ в сравнении с контрольными петлями; а - $p < 0,05$ в сравнении с группой энтеросорбентов в концентрации 50 мг/мл; б - $p < 0,05$ в сравнении с группой энтеросорбентов в концентрации 100 мг/мл.

бента под шифром Crim_04 в концентрации суспензии 200 мг/мл.

Проведенное морфологическое исследование выявило, что энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 дозозависимо предотвращает развитие гипертрофии крипт и отека ворсинок с утончением слизистого слоя тонкого кишечника, характерных для диареи на всех моделях патологии. Наилучшие результаты энтеросорбент под шифром Crim_04 показывает в дозе 3320 мг/кг на моделях диарей и концентрации 200 мг/мл на модели изолированной петли кишечника.

Таким образом установлено, что энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 обладает высокой сорбционной активностью по отношению к термолабильному холероподобному энтеротоксину *E. coli* на модели изолированной петли кишечника. Это действие проявляется в предотвращении развития повышенного образования жидкости в просвет кишки. При этом установлен четкий дозозависимый эффект, наиболее выраженный при применении водной суспензии энтеросорбента в концентрации 200 мг/мл. Также это проявляется улучшением морфологической картины тонкого кишечника, морфометрические показатели при применении энтеросорбента под шифром Crim_04 приближаются к уровню интактных петель.

ЛИТЕРАТУРА

- 10 ведущих причин смерти в мире / Всемир. орг. здравоохранения (ВОЗ). (Информ. бюл.). – Женева, 2017. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения 02.05.2017).
- Диарея / Всемир. Орг. Здравоохранения (ВОЗ). (Информационный бюллетень № 330). – Женева, 2013. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (дата обращения 14.05.2017).
- Белоусова, Е.А. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина // *Фарматека*. – 2003. – № 10. – с. 65-71.
- Лоранская, И. Д. Диарея при заболеваниях органов пищеварения / И.Д.Лоранская // *Лечащий врач*. – 2007. – №6. – С. 29-32.
- Парфенов, А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи / А.И. Парфенов // *Терапевтический архив*. – 2015. – Том: 87, №12. – С. 5-12.
- Юлиш, Е. И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривущев // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 4 (31). – С. 76-81.
- Учайкин, В. Ф. Энтеросорбция – роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии: пособие для врачей / В. Ф. Учайкин [и др.]. – М., 2008. – 24 с.
- Учайкин, В.Ф. Энтеросорбция – эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова // *Дет. инфекции*. – 2005. – № 3. – С. 39-43.

9. Carretero, M.I. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries part II. Active ingredients / M.I. Carretero, M. Pozo // *Appl. Clay Sci.* – 2010. – 47. – P. 171-181.
10. Liashenko, N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite / N.V. Liashenko // *Klin. Khir.* – 2014. – Vol. 12. – P. 16-18.
11. Szajewska, H. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhea in children / H. Szajewska, P. Dziechciarz, J. Mrukowicz // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – 23. – P. 217-227.
12. Жилиякова, Е.Т. Изучение морфологии и пористой структуры медицинских глин / Е.Т. Жилиякова, А.В. Бондарев // *Фармация и фармакология*. – 2014. – № 2. – С. 3-6.
13. Жилиякова, Е.Т. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств / Е.Т. Жилиякова, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, А.В. Бондарев // *Ремедиум*. – 2014. – № 10. – С. 40-47.
14. Жилиякова, Е.Т. Определение технологических и адсорбционных показателей медицинских глин / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, А.В. Бондарев, Г.В. Фролов // *Научные ведомости БелГУ*. – 2013. – № 18 (161). – С. 229-234.
15. Hanuláková, D. Determination of pore water composition during long term interaction of bentonite substrates with water media: comparative study / D. Hanuláková, J. Zeman, R. Vašíček [et al.] // *Appl. Clay Sci.* – 2013. – 80-81. – P. 69-75.
16. Yuan, G.D. Clays and clay minerals for pollution control. In: Bergaya F., Lagaly G. (Eds.) / G.D. Yuan, B.K.G. Theng, G.J. Churchman // *Handbook of Clay Science, Part A, second ed. Elsevier, Amsterdam*. – 2013. – P. 587-644.
17. Буханов, В.Д. Антибактериальные свойства монтмориллонит содержащих сорбентов / В.Д. Буханов, А.И. Везенцев Н.Ф. Пономарева и др. // *Научные Ведомости БелГУ. Серия Естественные науки*. – 2011. – № 21 (116), Выпуск 17. – С. 57-67.
18. Щербаков, П.Л. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей / П.Л. Щербаков, В.А. Петухов // *Вопросы современной педиатрии*. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 86-90.
19. Bui, Q.C. The antibacterial properties of modified bentonite deposit tam bo / Bui Quang Cu, Nguen Hoai Chao, A.I. Vesentsev [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, №3. – P.63-74.
20. Bukhanov, V.D. The influence of the concentration of montmorillonite containing sorbent and pH of the culture medium on the antibiotic sensitivity of *Escherichia coli*, as well as the effect of ground on growth of *Escherichia coli* / V.D. Bukhanov, A.I. Vezentsev, O.V. Filippova [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 97-104.
21. Dupont, C. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review / C. Dupont, B. Vernisse // *Pediatr Drugs*. – 2009. – 11. – P. 89-99.
22. Morrison, K.D. Mineralogical variables that control the antibacterial effectiveness of a natural clay deposit / K.D. Morrison, J.C. Underwood, D.W. Metge // *Environ. Geochem. Health*. – 2014. – 36. – P. 613-631.
23. Williams, L.B. Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents / L.B. Williams, S.E. Haydel // *Int. Geol. Rev.* – 2010. – 52. – P. 745-770.
24. Противодиарейная активность монтмориллонитсодержащего энтеросорбента / А.Н. Тишин, Е.А. Бесхмельницына, В.И. Якушев, О.М. Тишина, М.С. Линник, В.Б. Криворучен-

ко // Смоленский медицинский альманах. Публикации молодых ученых и студентов. Материалы V всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (45-й конференции молодых ученых и 69-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета). Под ред. В.В. Бекезина, О.А. Козырева, В.В. Воробьевой. – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2017. – №1. – С. 347-350.

25. Hu, C. Zinc oxide-montmorillonite hybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity, and digestive enzyme activity in weaned pigs / C. Hu, J. Song, Z. You et al. // *Biological trace element research*. – 2012. – № 149. – P. 190-196.

26. Pak S. G., Malov V. A., Astashkin E. I. New drug Ftoralol for the treatment of acute diarrheas, caused by bacterial toxins/The 18th International Congress of Chemotherapy (June 27 – July 2, 1993), Stockholm, Sweden. P. 376.

27. Zuev, N.P. The etiological structure of mass diseases with young gastro and respiratory syndrome / N.P. Zuev, V.D. Bukhanov, A.I. Vezentsev et al. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 75-85.

28. Tishin, A.N. Physico-chemical properties of montmorillonite clays and their application in clinical practice (review) / A.N. Tishin, Krut U.A., Tishina O.M., Beskhmel'nitsyna E.A., Yakushev V.I. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 119-128.

REFERENCES

1. Top 10 causes of death in the world. Org. Health (WHO). (Inform.), Geneva, 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (circulation date 02.05.2017).

2. Diarrhea / World. Org. Health (WHO). (Information Bulletin No. 330). Geneva, 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> (circulation date May 14, 2017).

3. Belousova E.A. Zlatkina A.R. Syndrome of diarrhea in the practice of gastroenterology: pathophysiology and differential treatment approach. *Pharmateka*. 2003; 10: 65-71. (in Russ.)

4. Loranskaya I.D. Diarrhea in diseases of the digestive system. *Lechashchij vrach*. 2007; 6: 29-32. (in Russ.)

5. Parfenov A.I. Four variants of pathogenesis and therapy of diarrhea. *Terapevticheskij arhiv*. 2015; 87 (12): 5-12. (in Russ.)

6. Yulish E.I., Krivushchev B.I. The method of enterosorption in the treatment of intoxication syndrome. *Zdorov'e rebenka*. 2011; 4 (31):76-81. (in Russ.)

7. Uchaikin V.F. Enterosorption – the role of enterosorbents in the complex therapy of acute and chronic gastroenterological pathology: manual for physicians. Moscow, 2008; 24. (in Russ.)

8. Uchaikin V.F., Novokshonov A.A., Sokolov N.V. Enterosorption is an effective method of etiopathogenetic therapy of acute intestinal infections. *Detskije infekcii*. 2005; 3: 39-43. (in Russ.)

9. Carretero M.I., Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries part II. Active ingredients. *Appl. Clay Sci*. 2010; 47: 171-181.

10. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. *Klin. Khir*. 2014; 12: 16-18.

11. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 217-227.

12. Zhilyakova E.T., Bondarev A.V. Study of the morphology and porous structure of medical clays. *Farmaciya i farmakologiya*. 2014; 2: 3-6. (in Russ.)

13. Zhilyakova E.T., Samsonov A.A., Golubev N.N., Bondarev A.V. Overview of Russian enterosorption drugs. *Remedium*. 2014; 10: 40-47. (in Russ.)

14. Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Bondarev A.V., Frolov G.V. Determination of technological and adsorption parameters of medical. *Nauchnye vedomosti BelGU*. 2013; 18 (161): 229-234. (in Russ.)

15. Hanuláková D., Zeman J., Vašíček R. Determination of pore water composition during long term interaction of bentonite substrates with water media: comparative study. *Appl. Clay Sci*. 2013; 80-81: 69-75.

16. Yuan, G.D., Theng B.K.G., Churchman G.J. Clays and clay minerals for pollution control. In: Bergaya F., Lagaly G. (Eds.). Handbook of Clay Science, Part A, second ed. Elsevier, Amsterdam. 2013; 587-644.

17. Bukhanov V.D., Vezentsev A.I., Ponomarev N.F. Antibacterial properties of montmorillonite containing sorbents. *Nauchnye vedomosti BelGU*. 2011; 21 (116): 57-67. (in Russ.)

18. Shcherbakov P.L., Petukhov V.A. Comparative efficacy of enterosorbents for children with diarrhea. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005; 4(4): 86-90. (in Russ.)

19. Bui Quang Cu, Nguen Hoai Chao, Vesentsev A.I., Buhanov V.D., Sokolovsky P.V., Mihaylyukova M.O. The antibacterial properties of modified bentonite deposit tam bo. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2 (3): 63-74. (in Russ.)

20. Bukhanov V.D., Vezentsev A.I., Filippova O.V., Nadezhdin S.V., Pankova O.N., Firsova T.I., Mikhailyukova M.O., Tishin A.N. The influence of the concentration of montmorillonite containing sorbent and pH of the culture medium on the antibiotic sensitivity of *Escherichia coli*, as well as the effect of ground on growth of *Escherichia*. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(1): 97-104.

21. Dupont C., Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Pediatr Drugs*. 2009; 11: 89-99.

22. Morrison K.D., Underwood J.C., Metge D.W. Mineralogical variables that control the antibacterial effectiveness of a natural clay deposit. *Environ. Geochem. Health*. 2014; 36: 613-631.

23. Williams L.B., Haydel S.E. Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents. *Int. Geol. Rev*. 2010; 52: 745-770.

24. Tishin A.N., Beskhmel'nitsyna E.A., Yakushev V.I., Tishina O.M., Linnik M.S., Krivoruchenko V.B. Antidiarrhoeal activity of montmorillonite-containing enterosorbent. *Smolensk Medical Almanac*. Publications of young scientists and students. Materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Actual Problems of Science of the 21st Century" (the 45th Conference of Young Scientists and the 69th Student Scientific Conference of the Smolensk State Medical University). Ed. V.V. Bekezina, OA Kozyreva, V.V. Vorobyovoy. Smolensk: Publishing house of the State Medical University, 2017; 1: 347-350. (in Russ.)

25. Hu C., Song J., You Z. Zinc oxide-montmorillonite hybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity, and digestive enzyme activity in weaned pigs. *Biological trace element research*. 2012; 149: 190-196.

informatsonnoe agentstvo, 2008; 256. (In Russ.)

4. Rakhimova O.Yu., Yurkov M.Yu., Mitrofanova I.P., Payzullaeva Z.K. Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika. Rukovodstvo po gastroenterologii. M: MIA, 2010; 379-408. (In Russ.)

5. Tsimmerman Ya.S. Klassifikatsiya osnovnykh gastroenterologicheskikh zabolevaniy i sindromov. 3-eizd. Perm: PGMA, 2012. (In Russ.)

6. Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(27): 4280-4288.

7. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishchnika. M: Triada-Kh, 1998; 496. (In Russ.)

8. Kapuller L.L., Marinushkin T.L., Kostenko N.V. Morfologicheskie osobennosti rakovykh opukholey, voznikayushchikh na fone khronicheskogo nespetsificheskogo yazvennogo kolita. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2003;4:58-64. (In Russ.)

9. Tkachev A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Practical medicine.* 2012; 58: 17-22. (In Russ., English abstract).

10. Kvetnoy I.M., Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A. Nespetsificheskii yazvennyi kolit. M: MIA, 2008; 256. (In Russ.)

11. Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespetsificheskii vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika. M: Miklosh, 2008; 400. (In Russ.)

12. Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu. i dr. Tsitokiny i tsitokinoterapiya pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004; 4: 69-72. (In Russ.)

13. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(6):429-42.

14. Abraham C., Cho J. H. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2066-2078.

15. Buckland M.S., Mylonaki M., Rampton D., Longhurst H.J. Serological markers (Anti-Saccharomyces cerevisiae mannans antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies) in inflammatory bowel disease: diagnostic and phenotypic correlation. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2005; 12 (11):1328-1330.

16. Bogdanos D., Roggenbuck D., Reinhold D. et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology.* 2012; 12: 102-111.

17. Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T. et al. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. *Clin Chim Acta.* 2011; 412 (9-10):718-724.

18. Cseh A., Vasarhelyi B., Molnar K. et al. Immune phe-

notype in children with therapy naïve remitted and relapsed Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (47): 6001-6009.

19. DiSabatino A., Biancheri P., Piconese S. et al. Peripheral regulatory T cells and serum transforming growth factor- β : relationship with clinical response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16 (11):1891-1897.

20. El-Hodhod M. A., Aly R. H., Youssef S. R. et al. Enhanced blood lymphocytes apoptosis in children with inflammatory bowel disease. *ISRN Gastroenterology.* 2013; 415-417.

21. Mishima Y., Ishihara S., Amano Y. et al. Alterations of peripheral blood CD5+ B cells in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44 (2):172-179.

22. Alzogaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(39): 6540-6547.

23. Santhanam S., Rajamanickam S., Motamarry A. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18 (11): 2158-2168.

24. Kuznetsova L.V., Klimova S.V., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Izmaylova T.D., Semenova G.F., Tsimbalova E.G. Aktivnost' mitokhondrial'nykh dehidrogenaz limfotsitov perifericheskoy krovi u detey s boleznyu Krona. *Russian Pediatric Journal.* 2010; 6:14-19. (In Russ.)

25. Toptygina A.P., Semikina E.L., Bobyleva G.V., Miroshkina L.V., Petrichuk S.V. Cytokine profile in children with inflammatory bowel disease. *Biochemistry.* 2014;79(12):1673-1679.

26. Sprenger R., Sagmeister M., Offner F. Acute ulcerative colitis during successful interferon/ribavirin treatment for chronic hepatitis. *Gut.* 2005; 54 (3): 438-439.

27. Freydlin I.S., Totolyan A. A. Kletki immunoj sistemy. (T.3; T.4; T.5). SPb: Nauka, 2001; 390. (In Russ.)

28. Vasil'kova V.V., Vishnevetskaya I.F., Fermentativnaya aktivnost' monotsitov krovi u bol'nykh likhoradkoy Ku razlichnykh vozrastnykh grupp. *Klinicheskaya immunologiya.* 2006; 5:158. (In Russ.)

29. Mayanskaya I.V., Shabunina E.I., Ashkinazi V.I. i dr. cyte-modulating activity of blood serum in children with chronic inflammatory diseases of the digestive apparatus. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2009; 1(1): 28-32. (In Russ.)

30. Klyushnikova O.A. Funktsional'naya aktivnost' neytrofilov perifericheskoy krovi i vospalitel'naya reaktsiya v slizistoy obolochke u bol'nykh yazvennym kolitom. In tez. dokl. X itogovaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh i studentov. Stavropol, 2002; 204. (In Russ.)

Поступила/ Received 05.04.2017

Принята в печать/ Accepted 07.05.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Емельянова Виктория Александровна; тел.: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru; Россия, 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121.

Corresponding author: Victoria Yemelyanova; tel: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru; Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya street, 121.