

3-1-2018

EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF PERITONITIS

A.A. Sabirmatov

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, 100140, Uzbekistan, Mrdoctora@mail.ru

A.A. Tursumetov

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, 100140, Uzbekistan

R.A. Sadykov

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, 100140, Uzbekistan

O.U. Rakhimov

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, 100140, Uzbekistan

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

Recommended Citation

Sabirmatov, A.A.; Tursumetov, A.A.; Sadykov, R.A.; and Rakhimov, O.U. (2018) "EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF PERITONITIS," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 1 , Article 9.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss1/9>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

Title of the article in Russian language:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ
ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИТОНИТА

Title of the article in the Uzbek language:

ПЕРИТОНИТНИ ЎРГАНИШ УЧУН
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬ МОДЕЛЛАР

EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF PERITONITIS

Sabirmatov A.A., Tursumetov A.A., Sadykov R.A., Rakhimov O.U.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Maqola to'g'risida ma'lumot

Qabul qilindi: 2018 y, yanvar

Chop etildi: 2018 y, mart

Калит сўзлар: перитонит, инфекция, сепсис, иммунитет тизими, липополисахарид, эндотоксинлар, зимосан, яллиғланиш, Толлсимон рецепторлар 4, ўсимта некроз омилиалфа - α, интерлейкин, полиморфядроли лейкоцит, макрофагал, цитокинлар, кўр ичак пункция қилиш ва тикиш.

Article info

Adopted: January 2018

Published: March 2018

Key words: peritonitis, infection, sepsis, immune system, lipopolysaccharide, endotoxins, zymosan, inflammation, Toll-like receptor 4, tumor necrosis factor-α, interleukin, polymorphonuclear leukocyte, macrophages, cytokines, ligation and puncture of the cecum.

Информация о статье

Принят: январь 2018 г.

Опубликовано: март 2018 г.

Ключевые слова: перитонит, инфекция, сепсис, иммунная система, липополисахарид, эндотоксины, зимосан, воспаление, Толл-подобный рецептор 4, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин, полиморфноядерный лейкоцит, макрофаги, цитокины, лигирование и пункция слепой кишки.

Внутрибрюшные инфекции остаются основной причиной заболеваемости и смертности. Внутрибрюшные инфекции – это большое разнообразие патологических состояний, которые включают в себя повреждения всех внутрибрюшных органов. Наиболее распространенной причиной перитонитов является инфицирование париетальной брюшины через нарушение целостности кишечной стенки и выхода эндогенной желудочно-кишечной микрофлоры, которая приводит к развитию вторичного перитонита. Первичный перитонит, или непосредственный бактериальный перитонит (БП) менее распространены и обычно происходят при возникновении асцита без очевидного источника инфекции. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – это инфекция брюшинного слоя живота, вызванного бактериями, у которых нет известной причины. Спонтанный перитонит обычно является осложнением заболевания печени, такого как цирроз

АННОТАЦИЯ

Перитонитдаги патогенлар ва эндотоксинларнинг ролини билиш касаллик диагностикаси ва даво натижаларини самарадорлигини янада оширади. Перитонит этиологияси кўп факторли бўлиб юрак қон-томир, иммун ва эндокрин фаолиятларини издан чиқаради. Касалликни даволашда ҳар-хил терапевтик агентлар уларнинг таъсир механизмлари, уларнинг зарари ва самарадорлигини баҳолаш учун перитонитнинг ҳайвон моделлари энг қулай ва хафсиз усул, аммо уларнинг физиологик чегаралари тадқиқот натижаларини амалда клиникага тадбиқ этишга тўсқинлик қилади. Моделларни аниқ саралаб олиш касалликни ҳар-хил аспектиларини ўрганишда катта ёрдам беради. Далилларга асосланган маълумотлар ҳайвонларнинг тадқиқот натижаларини клиник шароитларда муваффақиятли ишлатиши мумкин бўлган изоҳлашни осонлаштириши мумкин.

ABSTRACT

Knowledge of the role of pathogens and endotoxins in peritonitis and its complications can improve diagnostic accuracy and improve treatment outcomes. The etiology of peritonitis is multifactorial. The disease affects the cardiovascular, immune, endocrine systems of the human body. Models of peritonitis in animals help to evaluate the efficacy and safety of potential therapeutic agents. However, their physiological limitations serve as a barrier to translating research results into clinical practice. Evidence-based information could potentially facilitate the interpretation of animal research results that can be successfully used in clinical trials.

АННОТАЦИЯ

Знание роли патогенов и эндотоксинов при перитоните и его осложнениях может повысить точность диагностики и улучшить результаты лечения. Этиология перитонита – многофакторна. Заболевание затрагивает сердечно-сосудистую, иммунную, эндокринную системы организма человека. Модели перитонита у животных помогают оценить эффективность и безопасность потенциальных терапевтических агентов. Однако их физиологические ограничения служат барьером для перевода результатов исследования в клиническую практику. Информацию на основе фактических данных могла бы потенциально способствовать интерпретации результатов исследований на животных, которые могут с успехом использоваться в клинических испытаниях.

печени. Прогрессирующий цирроз печени вызывает значительную степень наращивания жидкости в брюшной полости (асцит). Асцит склонен к бактериальной инфекции.

Диагноз СБП основан на тестировании асцитной жидкости, полученный путем прокола. Количество полиморфно-нуклеиновых (ПМН) клеток в асцитической жидкости важно для диагностики и лечения спонтанного бактериального перитонита. Исследования, проведенные стационарно, показали, что коэффициент смертности, связанный неинфекционными заболеваниями, все еще остается высоким – от 20 до 40%. Значимыми факторами в патогенезе СБП, как полагают, являются микрофлора кишечника и бактериальное перемещение (БП). Перемещение бактерий от кишечника до брыжеечных лимфатических узлов происходит и в норме. Увеличение частоты или тяжести такого физиологического возникновения БП приводит к бактериемии и последующей колонизации асцитической жидкости.

Внутрибольничный СБП могут вызвать и инвазивные процедуры. Кишечная палочка, пневмония клебсиелла и стрептококки – широко распространенные микроорганизмы, являющиеся самыми частыми изолированными микроорганизмами. Наиболее распространенные патогенные организмы, связанные с вторичным перитонитом, – разновидности энтерококка, кандиды и *Staph. epidermidis*, сопровождаемый кишечной палочкой (*E. coli*), *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Инфицирование может появиться во время брюшинного диализа из-за грязной среды, плохой гигиены или загрязненного оборудования. Перитонит также может быть вызван осложнениями после операций на органах брюшной полости, использованием дренажей или вследствие пункции. Перфоративный аппендицит, язва желудка или внутренняя перфорация могут вызвать распространение бактерий в брюшине. Раны или травмы могут также привести к перитониту путем распространения бактерий или химикатов из других органов тела, чтобы локализоваться в брюшине.

Важную роль в создании клинических изменений для изучения патогенеза и начальной оценки возможностей терапевтического лечения играет модель животного перитонита. Экспериментальные модели животных имеют высокую фундаментальную адаптируемость различий в пределах вида животных, и до конца не изучены. Определенные преимущества тестирования лечения в экспериментальных исследованиях на животных редко преобразовывались в клинические испытания на людях. Этот обзор суммирует наиболее распространенные модели перитонита животных и объясняет различие изучения животных и ограничения, которые затрагивают процесс превращения экспериментального лечения в клинические испытания.

Как показал анализ литературы, в настоящее время для изучения причины бактериального перитонита и исследования молекулярных изменений в организме используется несколько типов моделей животного перитонита. Мы решили рассмотреть общие модели зараженного перитонита у животного, а также определить дополнительные аспекты, которые должны быть разработаны. Модели животного перитонита могут быть разделены внешне управляемые токсины (липополисахариды – ЛПС, эндотоксины или зимосан); изменение эндогенного защитного барьера животного (кишечная проницаемость и бактериальное перемещение) [21,23]. У всех этих моделей есть преимущества при использовании в качестве потенциальных экспериментальных моделей для изучения механизмов, а также разработки новых способов лечения перитонита. Тем не менее, использование моделей животных для создания эффективных терапевтических подходов имеет множество примеров ограничений и несоответствий. При проведении доклинических исследований было бы оптимальным использовать именно ту модель, которая достаточно точно имитирует развитие человеческой болезни. У каждой модели есть своя собственная тактика для изучения болезни, однако она еще находится на этапе развития и изучения.

Бактериальный эндотоксин и зимосан. Грамотрицательные бактерии и их эндотоксины могут стать пусковым механизмом при многих серьезных болезнях. Подавление врожденных иммунных реакций на системное воспаление способствует клиническому проявлению сепсиса и септического шока. Системные инфекции (сепсис), вызванные агрессивными грамотрицательными бактериями, являются основанием для воздействия эндотоксина. Вызванный эндотокси-

ном острый перитонит показал механизм внутрибрюшинного высасывания липополисахарида и его устойчивого перемещения в сосудистое русло [3,4].

Воздействие эндотоксина вызывает системную воспалительную реакцию, которая затрагивает иммунные клетки, кровеносные сосуды и молекулярный медиатор. Острое воспаление – это ранний ответ организма на разрушительные побуждающие мотивы, которое достигается повышенной экстраполяцией лейкоцитов (особенно гранулоцитов) и плазмы в травмированные ткани. Клинические симптомы воспаления – лихорадка, увеличение сердцебиения и дыхательных движений, другие системные признаки.

Хроническое воспаление вызывает изменение типа клетки на месте воспаления, таких как одноклеточные клетки (лимфоциты, моноциты и макрофаги). Эндотоксины – сложные ЛПС, которые, как правило, состоят из гидрофобного домена, известного также как липид А, неповторяющегося олигосахарида и периферического полисахарида, который называют О-антигеном. Липид А основан на гликозамине фосфолипидом, который составляет внешний монослой внешних мембран большинства грамотрицательных бактерий. Последние исследования показали, что введение ЛПС производит и высвобождает несколько цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и γ -интерферон [1]. Привязанность ЛПС к Toll-like receptor (TLR4) приводит к активации NF κ B посредством приема и активации MyD88, киназы ИЛ-1R киназы (IRAK), TNFR сопряженного фактора 6 (TRAF-6), а также оксидазы NADPH [1,27,32]. NF- κ B – ключевой элемент в транскрипции генов, которая связана с врожденным иммунитетом и реакциями воспаления [2,12,32]. NF- κ B – ключевой элемент в транскрипции генов, связанный с врожденным иммунитетом и реакциями воспаления [2,12,14]. Массивное производство воспалительных цитокинов вызывает синдром системного воспалительного ответа (ССВО) который является главной причиной смерти у пациентов с сепсисом [26,27].

Животные модели с ЛПС могут объяснить важную суть механизмов ответа хозяина болезнетворным микроорганизмам. Прививка животных чистой или смешанной бактериальной флорой была общим инструментом для изучения механизмов сепсиса. Тем не менее, большие дозы бактерий часто вызывают интоксикацию эндотоксинами, а не имитирует инфекции [8,12]. Зимосан продуцируется из клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* и состоит из комплексов углевода белка. Его часто используют для индуцирования экспериментального стерильного воспаления, включая провоспалительные цитокины, фосфорилирование белка и формирование фосфата инозита. Брюшинная инъекция зимосана А вызывает местное и системное воспаление или в 58% случаев приводит к смерти.

Недавние исследования показали, что зимосан вызывает двухударную модель перитонита с повышенным системным провоспалительным и местным брюшинным ответом цитокинов (интерлейкин ИЛ-1, фактор некроза опухоли, ИЛ-6) и умеренно увеличенными противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, преобразуя фактор роста) [7,8,32]. Более низкая доза зимосана вызывает переходное (временное) воспаление, характеризующееся очищением нейтрофила, сопровождаемым проникновением макрофагов фазы резолуции, тогда как более высокая доза зимосана вызывает более разрушительное и длительное воспаление. Было показано, что низкая доза зимосана (0,1 мг) вызывает умеренное и временное воспаление, приводящее к полному восстановлению, а в более высоких дозах (10 мг) – более длительную реакцию, приводящую к системному воспалению.

Эксперименты показали, что при остром воспалении, вызванным зимосаном, количество полиморфно-нуклеарных лейкоцитов в течение 8-24 часов увеличилось, а затем они очистились. Уровень макрофагов в течение 72 часов возрос, они оставались в брюшине до 3-х недель после индукции, тогда как большая доза зимосана вызвала подъем ПМН и макрофагов за 72 часа.

Врожденный иммунитет характеризуется ранним притоком дифференцированных моноцитов в макрофаги с дальнейшим возвращением поврежденных тканей к нормальному физиологическому состоянию. В недавних исследованиях была получена корреляция между плазмой и брюшинными воспалительными медиаторами у пациентов с вторичным перитонитом [17]. Уровни ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и IFN- γ были обнаружены в высоких концентрациях в брюшинной жидкости пациентов с перитонитом. Более высокое содержание цитокинов плазмы встре-

чаются у больных с бактериемией, когда может быть затронута участие моноцитов. Только у 16% пациентов были положительные результаты гемокультуры в первые 48 часов. Результаты исследований подтвердили тот факт, что и про- и противовоспалительные медиаторы были вовлечены в процесс в брюшине у пациентов с перитонитом одновременно [16].

Химический перитонит – тиоглюколевый метод Бревера. Макрофаги – одни из первых иммуноцитов, которые отвечают на инфекцию или травму ткани хозяина. Макрофаги инициируют провоспалительную реакцию, апоптоз и фагоцитоз. Стерильное воспаление является ответом ткани на клеточное повреждение в отсутствие болезнетворных микроорганизмов. Тканеворезидентные макрофаги стимулируют цитокинез и хемокинез, производят цитокины и хемокины, которые активируют нейтрофилы и другие макрофаги. Моноциты и макрофаги – это вторичная линия клеток воспаления после нейтрофилов. Нейтрофилы имеют короткую жизнь из-за апоптоза [26], тогда как макрофаги имеют более длинную жизнь и являются важной составляющей в очищении нейтрофилов посредством фагоцитоза.

Помимо набора лейкоцита, другая ранняя иммунная реакция включает секрецию воспалительных медиаторов, таких как интерлейкин ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α , а также противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-10 [21,22]. Стимулируемый тиоглюколатом (ТГ) перитонит является подходящей моделью, которая стимулирует большинство клинических симптомов воспаления, производство воспалительного медиатора и накопление лейкоцитов. Внутривнутрибрюшинные инъекции тиоглюколата у мышей вызывают быстрое и обильное скопление нейтрофилов в брюшину без стимулирующей дегрануляции [6].

Нейтрофилы позже постепенно очищаются от брюшинной впадины апоптозом и заменяются популяцией моноцитов, макрофагов и лейкоцитов. P.C.J. Leijh и соавт. [21] выявили, что увеличенное количество брюшинных макрофагов выпота присутствовало на 4-й день после инъекции. ТГ-активированные клетки были измерены дважды. Размер и количество клеток вернулись к норме на 5-й день после инъекции [22]. Восстановление гранулоцитов наблюдалась в 1-й день после инъекции ТГ.

Острый перитонит, вызванный ТГ, является оптимальным источником для моделирования сердечно-сосудистых ответов Мф, восстановления Мф, апоптоза Мф, производства цитокина. Ранняя стадия воспалительных заболеваний с имитацией активации и вовлечением воспалительных медиаторов важна для понимания восстановления лейкоцитов в воспаленной ткани. Было высказано предположение, что оптимальный период терапевтического вмешательства с потенциальным улучшением исхода болезни нужен на ранней стадии воспаления [28].

Лигатура слепой кишки и прокол. Лигатура слепой кишки и прокол (ЛСКП) характеризуют модель перитонита с клиническими симптомами полимикробной инфекции, подобной перитониту у людей [13]. Бактериальная инвазия брюшной полости из-за кишечного просачивания является наиболее распространенной причиной септического перитонита. По сравнению с другими моделями животного полимикробного зараженного перитонита ЛСКП может быть инициирован у любой мыши различного возраста и пола. Это – сравнительно легкая и недорогая процедура. Септический перитонит вызывается обширным проникновением нейтрофилов и макрофагов в брюшину. Модель ЛСКП имитирует человеческое заболевание: перфоративный аппендицит или перфорированный дивертикулит [14]. Эта модель продуцирует перфорацию кишечника с просачиванием фекального содержания в брюшину, которая создает смешанную инфекцию и вызывает воспалительную реакцию с разрушением ткани, некрозом ткани и системной токсичностью. Модель ЛСКП имитирует гемодинамические и метаболические фазы человеческого сепсиса. Однако груз фекального материала, который просачивается из лигированной слепой кишки, проблематичен для контроля различных исследований.

Уровни ИЛ-6 в плазме были известны как потенциальный маркер индикатора тяжести состояния и летальности заболевания. Повышение содержания ИЛ-6 было связано с летальностью без доказательств корреляции между ранней и поздней смертью.

M. Schietroma и соавт. представили точный ответ иммунологического статуса и бактериальную транслокацию при лапароскопической хирургии. Слепая кишка содержит высокую концентрацию грамотрицательных и грамположительных бактерий. После перемещения проколотовой сле-

пой кишки в брюшную полость экскременты поступают в живот, вызывая тяжелый перитонит. В зависимости от условий ЛСКП вызывает местную инфекцию, которая сопровождается системной бактериемией. Провоспалительный период при раннем сепсисе связан с повышением цитокинов и хемокинов в плазме, таких как ИЛ-6 и макрофаг воспалительного 1 α -белка (MIP-1 α) [10]. Воспалительные медиаторы продвигают переселение лейкоцита к местам воспаления. Эта модель вызывает раннюю смерть (за 48 ч), которая может быть объяснена перенапряженной воспалительной реакцией, гиповолемическим шоком и неэффективной перфузией ткани.

ЛСКП рассматривается как клинически применимая модель сепсиса. Он имитирует большинство значимых клинических симптомов болезни и связан с ранними гиперовоспалительными и гиповоспалительными реакциями. Врожденные иммуноэффекторные клетки, такие как макрофаг, производят противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и цитокин Th-2, ИЛ-4 [30]. Медленное изменение от провоспалительного до противовоспалительного состояния могло бы поразить септического пациента и способствовать развитию нозокомиальной инфекции, которые могут привести к дальнейшей функциональной недостаточности органа и смерти.

Многие исследователи поддерживают мнение, что сепсис подавляет иммунитет. Эта модель, кажется, продлевает выживание животных, которые могли бы быть подвержены риску с неадекватным восстановлением некротической слепой кишки и развития абсцесса. Здоровые мыши в состоянии вызвать эффективную иммунную реакцию в модели ЛСКП с подъемом уровней цитокина через 2-6 часов и начальное брюшинное вторжение нейтрофила, вызывающее очистку системной инфекции через 2-3 дня.

Бактериальный перитонит. Острый бактериальный перитонит связан с развитием бактериальной инфекции в брюшной полости, вызывающий перитонит. В 60% случаев БП вызывается брюшными грамотрицательными бактериями – кишечной палочкой и *Klebsiella* spp. [9]. В противовес инновациям в хирургии и антибактериальной терапии, летальность при перитонитах варьирует от 30 до 50% [15]. Серьезное осложнение перитонита включает системное воспаление и сепсис со смертностью более чем 80%.

Ретроспективный анализ пациентов с тяжелой внутрибрюшной инфекцией выявил преобладание бактерий, изолированных от флоры гноя, которые являлись кишечной палочкой (*E. coli*), золотистым стафилококком, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [19,24,31]. *E. coli* – один из наиболее распространенных организмов, которые вызывают грамотрицательный перитонит, связанный с высокой вероятностью технических ошибок и смертностью. Многочисленные бактерии могут вызвать брюшинную инфекцию, но кишечная палочка обычно изолирована при перитоните (60%) [29]. Хозяин, так же как и бактериальные факторы, может быть вовлечен в развитие бактериального перитонита. Патогенно-ассоциированные образцы молекулы с вовлечением липополисахарида и липида А, липотеиновой кислоты и пептидогликана могут вызвать системный воспалительный ответ.

ЛПС – главный иммуногенный компонент *E. coli*, может стимулировать активацию воспалительных ответов этим патогеном. Однако исследования показывают, что, заражая брюшную полость *E. coli*, не активирует ответ хозяина цитокина [5]. *E. coli* имеет патогенное родство с хозяином, главным образом, через эндотоксин, вызывая системную септическую реакцию и первоначально местный ответ брюшины [18].

Согласно мнению некоторых авторов, низкий плазменный IFN- γ связан с увеличением смертности [30], в то время как другие специалисты сообщают, что профилактическое ингибирование IFN улучшает выживаемость [20]. Послеоперационные пациенты имеют полностью специфические защитные механизмы по сравнению с пациентами с перитонитом и после травмы [11].

Таким образом, модели перитонита мыши важны для имитации отдельных процессов болезни, но они не могут манипулировать всеми физиологическими вариациями, которые появляются у людей. Клинические данные подтвердили, что ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-10 и IFN- γ появляются в высоких концентрациях в перитонеальной жидкости пациентов с перитонитом. F. Riche и другие ученые, проведя сопоставительный лабораторный анализ перитонеальной жидкости, полученной у пациентов с перитонитом, выявили более высокие уровни всех цитокинов в плазме, тогда как в перитонеальной жидкости они не обнаружены [25].

Заклучение

Модели перитонита у животных не могут полностью имитировать сложность человеческой болезни. Вопрос о том, как эффективно перевести научные результаты в клиническую практику, остается без ответа. Экспериментальные открытия являются частью фундаментального исследования, где преclinical опыты на животных могут быть переведены в клинические испытания на людях. Модели животных играют важную роль в оценке эффективности и безопасности новых терапевтических агентов. Однако они имеют физиологические ограничения. Несмотря на значительный успех, достигнутый благодаря доклиническим исследованиям, при применении на людях эти модели оказываются неэффективными почти в 85% случаев. Неудача перевода исследований на животных людям могла бы произойти из-за неточной методологии и различий экспериментальных моделей, чтобы точно имитировать физиологические особенности человеческой болезни. Модели животного перитонита не достаточно разработаны и не могут полностью воссоздать болезнь человека. Неточное моделирование может вызвать несоответствие в результатах. Тщательное дифференцирование моделей может помочь изучить различные аспекты болезни. Информация на основе фактических данных могла бы потенциально способствовать интерпретации результатов исследований на животных, которые в конечном итоге могут использоваться в клинических испытаниях.

References

1. Akira Sh. Toll-like receptor signaling // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278 (40). – P. 38105-38108.
2. Asehnoun K., Strassheim D., Mitra S. et al. Involvement of reactive oxygen species in Toll-like receptor 4-dependent activation of NF-kappa B // *J. Immunol. (Baltimore)*. – 2004. – Vol. 172, №4. – P. 2522-2529.
3. Baker B., Maitra U., Geng Sh., Li L. Molecular and cellular mechanisms responsible for cellular stress and low-grade inflammation induced by a super-low dose of endotoxin // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289 (23). – P. 16262-16269.
4. Bilbault H., Haymann J.-Ph. Experimental models of renal calcium stones in rodents // *Wld J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 5, №2. – P. 189-194.
5. Buras J.A., Holzmann B., Sitkovsky M., Animal Models of sepsis: setting the stage // *Nat. Rev. Drug Dis.* – 2005. – Vol. 4, №10. – P.854-865.
6. Call D.R., Nemzek J.A., Ebong S.J. et al. Ratio of local to systemic chemokine concentrations regulates neutrophil recruitment // *Amer. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158, №2. – P. 715-721.
7. Caruntu F.A., Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 15, №1. – P. 51-56.
8. Cash J.L, White G.E, Greaves D.R. Chapter 17. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation // *Methods in enzymology.* – 2009. – Vol. 461. – P. 379-396.
9. Chaturvedi A.A., Buysne O.R., Lomme R. et al. Efficacy and Safety of Ultrapure Alginate-Based Anti-Adhesion Gel in Experimental Peritonitis // *Surg. Infect.* – 2015. – Vol. 16, №4. – P. 410-414.
10. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y. et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis // *In vivo (Athens, Greece)*. – 2013. – Vol. 27, №6. – P. 669-684.
11. Christou N.V. Systemic and peritoneal host defense in peritonitis // *Wld J. Surg.* – 1990. – Vol. 14, №2. – P. 184-190.
12. Echtenacher B., Freudenberg M.A., Jack R.S., Mannel D.N. Differences in innate defense mechanisms in endotoxemia and polymicrobial septic peritonitis // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 7271-7276.
13. Echtenacher B., Mannel D.N., Hultner L. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis // *Nature.* – 1996. – Vol. 381. – P. 75-77.
14. Echtenacher B., Weigl K., Lehn N., Mannel D.N. Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 3550-3555.
15. Feng X., Yang X., Yi Ch. et al. Escherichia coli Peritonitis in peritoneal dialysis: the prevalence, antibiotic resistance and clinical outcomes in a South China dialysis center, Peritoneal dialysis international // *J. Int. Soc. Peritoneal Dialys.* – 2014. – Vol. 34, №3. – P. 308-316.
16. Fieren M., Willem J.A. The local inflammatory responses to infection of the peritoneal cavity in humans: their regulation by cytokines, macrophages, and other leukocytes // *Mediators of inflammation.* – 2012. – P. 976241.
17. Hau T., Bacteria, toxins, and the peritoneum // *Wld J. Surg.* – 1990. – Vol. 14, №2. – P. 167-175.
18. Huang Hang-Ning, Chan Yi-Lin, Wu Chang-Jer et al. Stimulates Cell Proliferation and Wound Closure in MRSA-Infected Wounds in Mice // *Marine drugs.* – 2015. – Vol. 13, №5. – P. 2813-2833.
19. Kohler J., Heumann D., Garotta G. et al. IFN-gamma involvement in the severity of gram-negative infections in mice // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151. – P. 916-921.
20. Lam D., Harris D., Qin Zh. Inflammatory mediator profiling reveals immune properties of chemotactic gradients and macrophage mediator production inhibition during thioglycollate elicited peritoneal inflammation // *Mediators of inflammation.* – 2013. – P. 931562.
21. Leijh P.C., van Zwet T.L., Kuile M.N., van Furth R. Effect of thioglycolate on phagocytic and microbicidal activities of peritoneal macrophages // *Infect. Immun.* – 1984. – Vol. 46, №2. – P. 448-452.

22. Leypoldt J.K., Kamerath C.D., Gilson J. Acute peritonitis in a C57BL/6 mouse model of peritoneal dialysis, *Advances in peritoneal dialysis // Conference on Peritoneal Dialysis*. – 2007. – Vol. 23. – P. 66-70.
23. Lozano F.S., Garcia M.I., Garcia E. et al. Activity of Ertapenem and Ceftriaxone in the eradication of Salmonella in a model of experimental peritonitis in mice, *Revistaespanola de quimioterapia: publicacionoficial de la Sociedad // Espanola de Quimioterapia*. – 2009. – Vol. 22, №3. – P. 135-138.
24. Mak I., Evaniew N., Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment // *Amer. J. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 6, №2. – P. 114-118.
25. McGrath E.E., Marriott H.M., Lawrie A. et al. TNF related apoptosis-inducingligand (TRAIL) regulates inflammatory neutrophil apoptosis and enhances resolution of inflammation // *J. Leukoc. Biol.* – 2011. – Vol. 90, №5. – P. 855-865.
26. Miyazaki Sh., Ishikawa F., Fujikawa T. et al. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide induces dynamic migration of Gr-1 highpolymorphonuclear neutrophils in the murine abdominal cavity // *Clin. Diag. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol. 11, №3. – P. 452-457.
27. Muniz B.F., Netto G.M., Ferreira M. et al. Neutrophilic infiltration in lungs of mice with peritonitis in acid or basic medium // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, №4. – P. 5812-5817.
28. Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection // *Wld J. Surg.* – 1998. – Vol. 22. – P. 158-163.
29. Ono S., Ueno C., Aosasa S. et al. Severe sepsis induces deficient interferon-gamma and interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy improves survival in peritonitis // *Amer. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 491-497.
30. Ordonez C.A., Puyana J.C. Management of peritonitis in the critically ill patient // *Surg. Clin. North Amer.* – 2006. – Vol. 86, №6. – P. 1323-1349.
31. Park H.S. et al. Cutting edge: direct interaction of TLR4 with NAD (P)H oxidase 4 isozyme is essential for lipopolysaccharide-induced production of reactive oxygen species and activation of NF-kappa // *Brit. J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173, №6. – P. 3589-3593.
32. Peng Z.-Y., Bishop J.V., Wen X.-Y. et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model // *Crit. Care (London)*. – 2014. – Vol. 18, №4. – P. R141.