

© CC BY Коллектив авторов, 2021
 УДК 616.381-002-089.168.1-085 : 575.17
 DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-43-48

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

А. П. Власов*, Ш. С. Аль-Кубайси, Т. И. Власова, Е. К. Салахов, Н. А. Мышкина,
Д. А. Романов, Ф. А. Али-Фуад, С. Т. Аль-Анбари

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Саранск, Россия

Поступила в редакцию 09.12.2020 г.; принята к печати 09.03.2022 г.

ЦЕЛЬ. Дать молекулярно-генетическое обоснование комбинированной терапии в раннем послеоперационном периоде при перитоните.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. Исследованы 70 пациентов распространенным перитонитом: первая группа (n=35) – больным проводилось базисное лечение, вторая группа (n=35) – комбинированное лечение с включением Ремаксол и лазерного облучения. Определяли выраженность эндотоксемии и окислительного стресса, состояние системы гемостаза и функциональный статус печени. Проведено молекулярное генотипирование генов: бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (*T1565C*, *ITGB3*), фибриногена (*G(-455)A*, *FGB*), каталазы (*-262C/T*, *CAT*), супероксиддисмутазы (*C47T*, *SOD2*).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что ранний послеоперационный период у пациентов с перитонитом сопровождается эндотоксемией, окислительным стрессом, нарушением функционального статуса печени, гиперкоагуляцией и гипопфибринолизом. У больных с условно «мутантными» генотипами исследованных генов перитонит протекает тяжелее, выраженность изменений исследованных показателей гомеостаза большая. При этом эффективность терапии снижалась, число осложнений увеличивалось, пребывание больных в стационаре возрастало. Раннее включение Ремаксол и лазерного излучения в базисную терапию повышает общую эффективность лечения: снижается выраженность эндотоксемии и окислительного стресса, сравнительно быстро восстанавливается функциональное состояние печени и системы гемостаза, и, как итог, зарегистрировано улучшение клинических результатов (снижение частоты осложнений на 37,5 % ($\chi^2=3,360$, $p=0,047$) и сокращение времени пребывания больных в стационаре на 16,6 % ($p<0,05$)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Включение Ремаксол и лазерной терапии в раннем послеоперационном периоде в схему лечения пациентов с перитонитом позволяет сравнительно быстро влиять на патогенетически важные звенья болезни, что улучшает результаты лечения. Особенно высока результативность такого рода терапии у больных с полиморфными генотипами *T1565C* и *C1565C* гена *ITGB3*.

Ключевые слова: перитонит, эндотоксемия, гемостаз, печень, генотип, Ремаксол, лазерная терапия

Для цитирования: Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. С., Власова Т. И., Салахов Е. К., Мышкина Н. А., Романов Д. А., Али-Фуад Ф. А., Аль-Анбари С. Т. Молекулярно-генетическое обоснование комбинированной терапии в раннем послеоперационном периоде при распространенном перитоните. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2021; 180(6):43–48. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-43-48.

* **Автор для связи:** Алексей Петрович Власов, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. E-mail: var.61@yandex.ru.

MOLECULAR-GENETIC SUBSTANTIATION OF COMBINED THERAPY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN DIFFUSE PERITONITIS

Alexey P. Vlasov*, Sheikh-Ahmed S. Al-Kubaisi, Tatiana I. Vlasova, Yeriken K. Salakhov,
Nina A. Myshkina, Denis A. Romanov, Farid A. Ali-Fuad, Saif T. Al-Anbari

National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Received 09.12.2020; accepted 09.03.2022

The **OBJECTIVE** was to give a molecular genetic foundation of combination therapy in the early postoperative period for peritonitis.

METHODS AND MATERIALS. 70 patients with diffuse peritonitis were studied: the first (n=35) – patients underwent basic treatment, the second (n=35) – combined treatment with the inclusion of Remaxol and laser irradiation. The

severity of endotoxemia and oxidative stress, the state of the hemostasis system and the functional status of the liver were determined. Molecular genotyping of the following genes was performed: beta subunits of platelet fibrinogen receptor (*T1565C*, *ITGB3*), fibrinogen (*G(-455)A*, *FGB*), catalase (*-262C/T*, *CAT*), superoxide dismutase (*C47T*, *SOD2*). RESULTS. It was found that the early postoperative period in patients with peritonitis is accompanied by endotoxemia, oxidative stress, impaired functional status of the liver, hypercoagulation and hypofibrinolysis. In patients with conditionally «mutant» genotypes of the studied genes, peritonitis is more severe, the severity of changes in the studied indicators of homeostasis is greater. At the same time, the effectiveness of therapy decreased, the number of complications increased, and the stay of patients in the hospital increased. The early inclusion of Remaxol and laser radiation in basic therapy increases the overall effectiveness of treatment: the severity of endotoxemia and oxidative stress decreases, the functional state of the liver and hemostasis system is restored relatively quickly, and as a result, an improvement in clinical results has been registered (a 37.5 % decrease in the frequency of complications ($\chi^2=3.360$, $p=0.047$) and a reduction in the length of stay of patients in the hospital by 16.6 % ($p<0.05$)).

CONCLUSION. The inclusion of Remaxol and laser therapy in the early postoperative period in the treatment regimen of patients with peritonitis makes it possible to influence pathogenetically important links of the disease relatively quickly, which improves treatment results. This type of therapy is particularly effective in patients with polymorphic genotypes *T1565C* and *C1565C* of the *ITGB3* gene.

Keywords: *peritonitis, endotoxemia, hemostasis, liver, genotype, Remaxol, laser therapy*

For citation: Vlasov A. P., Al-Kubaisi Sh. S., Vlasova T. I., Salakhov Ye. K., Myshkina N. A., Romanov D. A., Ali-Fuad F. A., Al-Anbari S. T. Molecular-genetic substantiation of combined therapy in the early postoperative period in diffuse peritonitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(6):43–48. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-43-48.

* **Corresponding author:** Alexey Petrovich Vlasov, National Research Ogarev Mordovia State University, 68, str. Bolshchevitskaya, Saransk, 430005, Russia. E-mail: vap.61@yandex.ru.

Введение. Несмотря на большой прогресс в лечении распространенного перитонита (РП), оно до настоящего времени является одним из актуальных аспектов неотложной хирургии. Это определяется высокой частотой встречаемости РП (до 15,1 %), развитием опасных осложнений (более 35,0 %) и летальностью (до 23,3 %). Актуальность определена неполной изученностью патогенеза, недостаточной эффективностью стандартного лечения и др. [1]. Отмечено, что главными компонентами патогенеза РП являются эндогенная интоксикация, нарушение микроциркуляции, изменения коагулирующих и реологических свойств крови, что может приводить к развитию синдромов системного воспалительного ответа и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2].

По данным International Sepsis Definitions Conference (2016), в современной хирургической практике необходим индивидуальный подход к больным перитонитом как в диагностике, так и в лечении [3]. В последнее время перспективным является изучение индивидуальной генетической предрасположенности пациента к развитию и прогрессированию различных патологий [4]. Не подлежит сомнению факт, что полиморфизмы ряда генов оказывают непосредственное влияние на общую устойчивость организма больного и его защитно-приспособительный процесс, с одной стороны, и на этиопатогенетический механизм заболевания – с другой. Поэтому раннее определение генетического паспорта пациента играет значительную роль в правильном выборе персонифицированной диагностики болезни и ее лечения [5]. С этой целью используются схемы лечения с включением фармакологических и физиотерапевтических компонентов [6], в том числе с включением низкоинтенсивного квантового облучения [7] и отечественного препарата Ремаксол [8].

Цель – дать молекулярно-генетическое обоснование комбинированной терапии в раннем послеоперационном периоде при перитоните.

Методы и материалы. Проведено клинико-лабораторное обследование 70 оперированных больных РП, которые находились на лечении в хирургических отделениях ГБУЗ РМ «РКБ им. С. В. Каткова». Молекулярно-биохимическое тестирование исследуемых пациентов выполнено на базе кафедр факультетской хирургии и генетики ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». Характер данного исследования является ретроспективно-проспективным.

Критериями включения в исследование явились возраст от 30 до 60 лет; продолжительность заболевания не более 48 ч. Критерии исключения: срок болезни более 48 ч; возраст старше 60 лет и моложе 30 лет; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; использование гепатопротекторов. Оценка тяжести перитонита произведена на основе Мангеймского индекса перитонита: число баллов у пациентов 1-й группы составило ($22,7\pm 2,12$), а 2-й – ($23,4\pm 1,98$) балла, что определяется как вторая степень тяжести.

Пациенты разделены на две группы: 1-ю группу (сравнения, $n=35$) составили больные, получавшие стандартизированное лечение (мужчин – 18 (51,4 %), женщин – 17 (48,6 %)); 2-ю группу (основную, $n=35$) – пациенты, которым дополнительно назначены инфузии Ремаксолола и лазерная терапия (мужчин – 19 (54,2 %), женщин – 16 (45,8 %)). Возраст больных в группе сравнения был ($45,99\pm 5,07$), а в основной – ($47,01\pm 4,98$) года ($\chi^2=2,323\div 3,417$, $p=0,731\div 0,856$). На основе молекулярно-генетических данных произведено разделение пациентов на подгруппы с наименьшими (1-я подгруппа, $n=28$) и с наибольшими (2-я подгруппа, $n=42$) вариациями полиморфизмов исследованных генов.

Основными причинами возникновения перитонита у пациентов были гангренозный аппендицит – у 15 (42,9 %) и 18 (51,4 %) больных, прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки – у 12 (34,2 %) и 10 (28,16 %), острая кишечная непроходимость – у 8 (22,9 %) и 7 (20,0 %) пациентов соответственно ($\chi^2=2,043\div 3,104$, $p=0,689\div 0,803$). Больным после предоперационной подготовки было проведено экстренное хирургическое лечение. Объем вмешательств был стандартным: устранение источника перитонита, санация и дренирование брюшной полости.

Таблица 1

Динамика показателей системы гомеостаза при распространенном перитоните

Table 1

Dynamics of indicators of the homeostatic system in diffuse peritonitis

Показатель	Норма	Группа исследования	Период наблюдения, сутки		
			1-е	3-е	6-е
ЭКА, г/л	(46,7±1,46)	1-я	(25,7±0,36)	(32,5±0,75)	(37,3±0,86)
		2-я	(27,9±0,89)	(36,7±1,12) ¹	(41,3±1,05) ¹
ИТ, у. е.	(0,13±0,01)	1-я	(0,61±0,09)	(0,48±0,07)	(0,29±0,03)
		2-я	(0,58±0,08)	(0,31±0,05) ¹	(0,16±0,01) ¹
МДА, нмоль/г белка	(2,39±0,12)	1-я	(7,88±0,96)	(6,12±0,78)	(4,01±0,51)
		2-я	(7,35±0,85)	(4,29±0,44) ¹	(2,95±0,22) ¹
АЛТ, ед./л	(23,4±0,92)	1-я	(88,6±2,72)	(66,8±2,29)	(42,8±1,06)
		2-я	(84,2±3,07)	(51,1±2,74) ¹	(27,4±0,88) ¹
АСТ, ед./л	(18,6±0,77)	1-я	(79,5±3,92)	(58,7±2,93)	(31,5±0,81)
		2-я	(75,7±2,96)	(42,6±1,94) ¹	(22,9±0,68) ¹
ОБ, мкмоль/л	(12,5±0,61)	1-я	(57,2±2,14)	(47,2±2,43)	(29,8±1,12)
		2-я	(55,5±2,73)	(36,7±1,82) ¹	(19,2±0,47) ¹
R, мин	(5,98±0,22)	1-я	(2,67±0,13)	(3,14±0,15)	(4,01±0,19)
		2-я	(2,63±0,12)	(3,98±0,21) ¹	(5,23±0,22) ¹
EPL, %	(2,51±0,10)	1-я	(0,93±0,06)	(1,39±0,08)	(1,81±0,10)
		2-я	(1,02±0,05)	(1,78±0,07)	(2,19±0,09)
α -угол, град.	(55,5±4,12)	1-я	(79,5±9,12)	(76,3±8,34)	(69,9±6,15)
		2-я	(78,3±8,22)	(66,8±6,03) ¹	(59,3±5,12) ¹
LY30	(1,78±0,01)	1-я	(3,01±0,31)	(2,78±0,25)	(2,28±0,12)
		2-я	(2,98±0,29)	(2,25±0,19) ¹	(1,96±0,05) ¹

Примечание: полужирный шрифт – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; ¹ – статистически значимо по отношению к данным 1-й группы при $p < 0,05$.

В послеоперационном периоде больным проводили базисную терапию, включающую в себя обезболивающий, инфузионный, антибактериальный, антигистаминный и другие компоненты. Во 2-й группе дополнительно были включены в терапию инфузии Ремаксол (ежедневно внутривенно капельно по 800,0 мл в первые 2 суток и по 400,0 мл в последующие) и низкоинтенсивное лазерное облучение (в области локтевого сгиба и воротной вены по 15 мин на кожно аппаратом «Матрикс») на протяжении 6 суток.

Уровень эндогенной интоксикации определяли на основе оценки общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации альбумина в сыворотке крови с последующим расчетом резерва связывания альбумина (РСА) и индекса токсичности по альбумину (ИТ). Функциональное состояние печени определяли по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровню общего билирубина (ОБ). Оценку состояния системы гемостаза производили при помощи тромбоэластографии (ТЭГ) на тромбоэластографе TEG® 5000 (США). Перекисное окисление липидов (ПОЛ) определяли по уровню ТБК-активных продуктов (МДА). Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли полиморфизм генов (интегрин бета-3 (*IT1565C*, *ITGB3*), фибриногена (*G(-455)A*, *FGB*), каталазы (*-262C/T* гена *CAT*) и супероксиддисмутазы (*C47T*, *SOD2*) (CFX96 Touch™ Real-Time PCR DetectionSystem, США).

Для статистической обработки цифровых данных использовали программу «Statistica 13.3 Trial». Определяли t-критерий Стьюдента, критерии χ^2 Пирсона и Фишера, доверительный интервал (95 %, DI), производили расчет величины отношения шансов (OR, 95 %).

Результаты. Основным компонентом патогенеза РП является абдоминальный сепсис, который развивается в результате системной воспалительной реакции организма на инфекционный агент в брюшной полости, что сопровождается выраженными отклонениями в системе гомеостаза: развивается эндогенная интоксикация и возникают нарушения дезинтоксикационной, метаболической и гемостатической функций печени. Результаты исследований подтверждают указанное (табл. 1).

Наряду с выраженной эндогенной интоксикацией, усилением липоперекисления и нарушением функции печени, в раннем послеоперационном периоде отмечается нарушение процесса свертываемости крови в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза (табл. 1).

Установлено, что дополнительное включение в базисную схему лечения больных РП Ремаксол и кожного лазерного облучения сопровождается сравнительно быстрым снижением эндогенной интоксикации и восстановлением функционального состояния печени. На фоне этой терапии происходило восстановление коагуляционно-литического потенциала крови.

В процессе выполнения работы нами зарегистрированы различия эффективности комбинированной

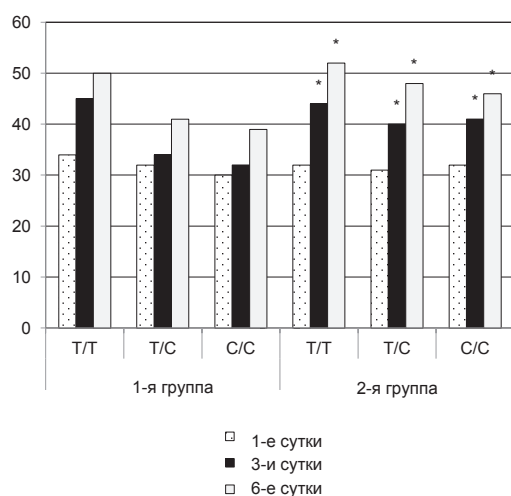
Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизма гена *GP1IIa* (T1565C) при перитоните

Table 2

Frequency of occurrence of *GP1IIa* gene polymorphism (T1565C) in peritonitis

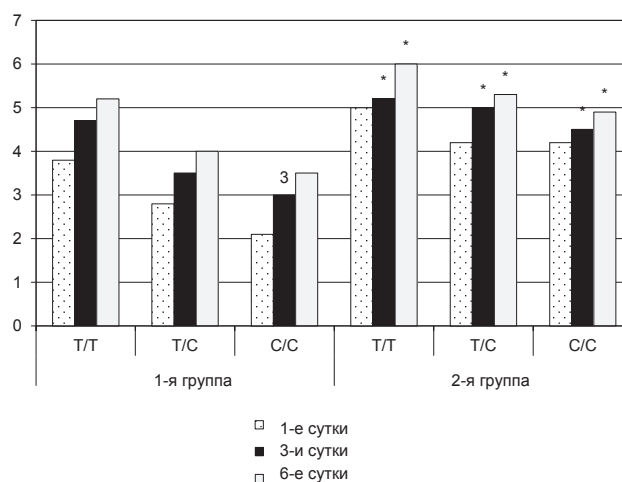
Группа	Генотип и его частота, n (%)			Аллель и его частота, n (%)	
	T/T	T/C	C/C	T	C
Норма	25 (78,1)	6 (18,8)	1 (3,1)	28 (87,5)	4 (12,5)
1-я	8 (22,9)	12 (34,2)	15 (42,9)	14 (40,0)	21 (60,0)
2-я	6 (17,2)	12 (34,3)	17 (48,5)	12 (34,2)	23 (65,8)

Рис. 1. Динамика активности АЛТ у пациентов РП с полиморфизмом *ITGB3* (T1565C)Fig. 1. Dynamics of ALT activity in patients with *ITGB3* polymorphism (T1565C)

терапии в лечении пациентов, что явилось основой для исследований их генотипа. У больных изучен полиморфизм некоторых генов системы гомеостаза (интегрин бета-3 (*T1565C*, *ITGB3*), фибриногена (*G(-455)A*, *FGB*) и антиоксидантной системы (каталазы (*-262C/T* гена *CAT*) и супероксиддисмутазы (*C47T*, *SOD2*)) (табл. 2).

Был выявлен широкий спектр полиморфизма исследованных генов. Подробно представим данные полимеразной цепной реакции (ПЦР) по полиморфизму интегрин бета-3 (*T1565C*, *ITGB3*), так как он ассоциирован с наибольшими гомеостатическими изменениями (табл. 2, рис. 1; 2). Методом ПЦР в реальном времени установлено, что частота встречаемости генотипов (*TT*, *TC*, *CC*) у исследуемых пациентов была следующей: в 1-й группе – 22,9, 34,2 и 42,9 % ($\chi^2=8,78$, $p<0,05$ и $OR=6,2$ (1,7–22,0)), во 2-й – 17,2, 34,3 и 48,5 % ($\chi^2=10,9$, $p<0,05$ и $OR=8,3$ (2,2–31,3)) соответственно (табл. 2).

При изучении молекулярно-генетических результатов при РП установлена сопряженность выраженности гомеостатических расстройств с исследуемыми полиморфизмами. Это явилось основой для разделения пациентов на подгруппы с наименьшими (1-я подгруппа, $n=28$) и с наибольшими (2-я подгруппа, $n=42$) вариациями полиморфизмов исследованных генов (рис. 1; 2).

Рис. 2. Динамика значения РВ у пациентов РП с полиморфизмом *ITGB3* (T1565C)Fig. 2. Dynamics of reactive time in patients with *ITGB3* polymorphism (T1565C)

При изучении взаимосвязи генотипов гена *GP1IIa* и исследуемых показателей отмечено, что в 1-й подгруппе, где частота гомозиготного нормального генотипа (*TT*) составила 17,1 %, гетерозиготного (*TC*) – 8,6 % и патогенного (*CC*) – 5,7 %, наблюдаются наименьшие отклонения в системе гомеостаза. В данной подгруппе отмечена и наибольшая эффективность базисной терапии (частота гнойно-септических осложнений (внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов (2 (14,3 %)), нагноения послеоперационных ран (1 (7,1 %)), пневмонии (1 (7,1 %)), ранней спаечной кишечной непроходимости (1 (7,1 %))). Пребывание в клинике больных составило $(15,2 \pm 0,86)$ койко-дня (рис. 1).

Наиболее выражены отклонения исследованных показателей у пациентов 2-й подгруппы, где частота нормального гомозиготного генотипа *T1565T* составила 5,7 %, а патологического гетерозиготного *T1565C* и минорного гомозиготного *C1565C* – 25,8 и 37,1 % соответственно. По сравнению с 1-й подгруппой, концентрации ОКА и ЭКА были меньше на втором и третьем этапах наблюдения на 18,5 и 22,6 и 16,7 и 21,6 % ($p<0,05$), содержание МДА – больше на 14,2 и 17,9 % ($p<0,05$), активность АЛТ и АСТ – на 17,8 и 19,9 и 18,3 и 20,6 % ($p<0,05$), значение R – короче на 58,1 и 44,6 % ($p<0,05$), α -угол – больше на 49,5 и 39,5 % ($p<0,05$), EPL – меньше на 64,5 и 48,4 % ($p<0,05$) соответственно.

Характер и объем хирургических вмешательств в этой подгруппе соответствовали таковым в других. Зарегистрировано увеличение осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, увеличилась частота внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов (23,8 %), нагноения послеоперационной раны (14,3 %), пневмонии (9,5 %). Длительность пребывания больных в стационаре также была больше на 18,3 % ($p<0,05$).

Оказалось, что включение Ремаксолола и квантового излучения в базисную терапию больных 2-й подгруппы приводит к снижению выраженности эндотоксемии (по концентрации ОКА и ЭКА) на 12,7–14,5 и 10,6–13,8 % ($p<0,05$) и активности ПОЛ на 14,6–16,8 % ($p<0,05$), восстановлению печеночных показателей на 13,7–17,2 и 14,4–19,3 % ($p<0,05$), коррекции гемостатических нарушений (реактивное время удлинилось на 13,7–16,8 % ($p<0,05$), показатель лизиса сгустка сократился на 11,5–16,9 % ($p<0,05$)), снижению частоты развития осложнений (частота внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов (10,5 %), нагноение послеоперационной раны (5,3 %), отсутствие пневмонии и ранней спаечной кишечной непроходимости) и сокращению срока пребывания больных в стационаре на 16,6 % ($p<0,05$).

Обсуждение. Полученные результаты дают основание утверждать, что при наличии условно «мутантных» генотипов *T1565C* и *C1565C* гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов перитонит протекает тяжелее, что проявляется более выраженной эндогенной интоксикацией, большими нарушениями функционального состояния печени и расстройствами в системе гемостаза. Указанное, по всей видимости, явилось одним из факторов снижения эффективности базисной терапии.

Раннее включение Ремаксолола и лазерного излучения в базисную терапию РП этой подгруппы повышает общую результативность лечения: снижается выраженность эндотоксемии, сравнительно быстро восстанавливается функциональное состояние печени и состояние системы гемостаза, и, как итог, – улучшение клинических результатов: число осложнений в целом уменьшается на 37,5 % ($\chi^2=3,360$, $p=0,047$).

С другой стороны, полученные результаты позволяют сделать и другое заключение, что при выборе оптимального диагностического и лечебного алгоритма следует руководствоваться сведениями по генетическим исследованиям полиморфизма генов интегрин бета-3 (*T1565C*, *ITGB3*), фибриногена (*G(-455)A*, *FGB*), каталазы (*-262C/T* гена *CAT*) и супероксиддисмутазы (*C47T*, *SOD2*). Это позволит персонифицировать подход к лечению больных перитонитом.

Выводы. 1. У больных распространенным перитонитом при наличии патологических генотипов *T1565C* и *C1565C* гена интегрин бета-3 (*ITGA3*), *G(-455)A* и *A(-455)A* фибриногена (*FGB*), *-262T/T*

гена каталазы (*CAT*), *T47T* гена супероксиддисмутазы (*SOD2*) наблюдаются более выраженные и стойкие отклонения гомеостатических показателей, а эффективность применяемой схемы базисной терапии заметно снижается.

2. Включение в стандартную терапию Ремаксолола и сеансов накожного лазерного облучения при перитоните приводит к улучшению результатов лечения. Большая эффективность использования комбинированного метода лечения наблюдается у больных с генотипами полиморфизмов исследованных генов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзедисова А. Д. Современные подходы к диагностике и лечению перитонита // Colloquium-journal. 2019. Т. 15, № 39(3). С. 18–20.
2. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита / Ю. С. Винник, С. В. Якимов, Н. М. Тюхтева, И. С. Якимов // Вестн. физиотерапии и курортологии. 2019. Т. 25, № 3. С. 87–88.
3. Коровин А. Я., Базлов С. Б., Андреева М. Б. и др. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом // Кубан. науч. мед. вестн. 2017. Т. 6. С. 78–83. Doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-78-83
4. Буркова Т. В., Гончарова И. А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии // Молекуляр. мед. 2016. Т. 14, № 5. С. 22–32.
5. Yue B. Y. The role of genetics in medicine : a future of precision medicine // BCMJ. 2019. Vol. 61, № 10. P. 388–389.
6. Мышкина Н. А., Власова Т. И., Лещанкина Н. Ю. и др. Эффективность квантово-метаболической терапии в повышении толерантности сердца к оксидативно-токсическому повреждению // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2–2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23161> (дата обращения: 18.01.2022).
7. Канцалиев Л. Б., Теузов А. А., Базиев А. М. и др. Комплексное лечение острого распространенного перитонита с применением озонотерапии и лазерного облучения крови // Кубан. науч. мед. вестн. 2012. Т. 2. С. 100–104.
8. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Говорова Н. В. и др. Место Ремаксолола как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 6. С. 24–29.

REFERENCES

1. Dzebisov A. D. Modern approaches to the diagnosis and treatment of peritonitis // Colloquium-magazine. 2019;15(39(3)):18–20. (In Russ.).

2. Vinnik Y. S., Yakimov S. V. Tuhtaeva N. M. Yakimov I. S. The possibilities of application of gaseous ozone in treatment of diffuse peritonitis. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2019; 25(3):87–88. (In Russ.).
3. Korovin A. J., Bazlov S. B., Andreeva M. B., Narsiya V. V., Trifanov N. A. Manifestations of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(6): 78–83. (In Russ.). Doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-78-83.
4. Burkova T. V., Goncharova I. A. Genetic factors affecting the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy // *Molecular Medicine*. 2016;14(5):22–32. (In Russ.).
5. Yue B.Y. The role of genetics in medicine: a future of precision medicine // *BCMj*. 2019;61(10): 388–389. <https://bcmj.org/articles/role-genetics-medicine-future-precision-medicine>.
6. Myshkina N. A., Vlasova T. I., Leshchankina N. Yu., Vlasov P. A., Radaikina O. G., Polozova E. I., Spirina M. A. The effectiveness of quantum metabolic therapy in increasing the tolerance of the heart to oxidative-toxic damage // *Modern problems of science and education*. 2015;(2):2. (In Russ.). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23161> (accessed: 18.01.2022).
7. Kantsaliev L. B., Teuvov A. A., Baziev A. M., Soltanov E. I., Tlupova L. M. Complex treatment of acute widespread peritonitis using ozone therapy and laser blood irradiation // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;(2):100–104. (In Russ.).
8. Orlov Yu. P., Lukach V. N., Govorova N. V., Glushchenko A. V., Dmitriva O. D. The place of Remaxol as a hepatoprotector and antioxidant in the intensive care of generalized peritonitis // *Anesthesiology and resuscitation*. 2015;(6):24–29. (In Russ.).

Информация об авторах:

Власов Алексей Петрович, зав. кафедрой факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0003-4731-2952; **Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад**, доцент кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0003-4984-2674; **Власова Татьяна Ивановна**, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0002-2624-6450; **Салахов Ерикен Колымгиреевич**, соискатель кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0003-2119-8020; **Мышкина Нина Алексеевна**, ассистент кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0003-4622-9444; **Романов Денис Андреевич**, соискатель кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0003-3233-9028; **Али-Фуад Фарид Абдо**, аспирант кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0001-5634-7191; **Аль-Анбари Саиф Тамир**, аспирант кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва (г. Саранск, Россия), ORCID: 0000-0002-7979-4055.

Information about authors:

Vlasov Alexey P., Head of the Department of Faculty Surgery, National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0003-4731-2952; **Al-Kubiysi Sheikh-Ahmed S.**, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0003-4984-2674; **Vlasova Tatiana I.**, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovian State University named after N. P. Ogareva (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0002-2624-6450; **Salakhov Yeriken K.**, Applicant of the Department of Faculty Surgery, National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0003-2119-8020; **Myshkina Nina A.**, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Mordovian National Research State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0003-4622-9444; **Romanov Denis A.**, Applicant of the Department of Faculty Surgery, National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0003-3233-9028; **Ali-Fuad Farid A.**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery, National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0001-5634-7191; **Al-Anbari Saif T.**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery National Research Mordovian State University (Saransk, Russia), ORCID: 0000-0002-7979-4055.