

## ВЛИЯНИЕ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГАСТРОСТАЗА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МИЕЛОАБЛЯЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИКЛОФОСФАНОМ

О. А. Вакуненкова<sup>1</sup>, Ю. Ю. Ивницкий<sup>1</sup>, О. Н. Гайкова<sup>1</sup>, А. А. Козлов<sup>1</sup>, Т. В. Шефер<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

При миелоабляционной цитостатической терапии нередко возникает желудочно-кишечный стаз (ЖКС) — зево патогенеза синдрома избыточного бактериального роста, эндотоксикоза, системного воспаления, сепсиса, эметического синдрома. Целью исследования было проверить гипотезу о том, что ощелачивающий агент гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ), вводимый в желудок при моделировании на крысях миелоабляционной цитостатической терапии циклофосфаном (ЦФ), проявляет профилактическую активность в отношении ЖКС. Изучали влияние вводимого в желудок  $\text{NaHCO}_3$  на формирование желудочно-кишечного стаза, острого цитостатического мукозита тонкой кишки и экскрецию индикана с мочой при моделировании на 140 крысях линии Вистар массой тела 161–190 г миелоабляционной цитостатической терапии внутривенным введением ЦФ. Введение ЦФ в дозе 390 мг/кг вело к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке тонкой кишки, развитию в течение ближайших суток ЖКС с преобладанием гастростаза и повышению экскреции индикана. Введение за 30 мин до и тотчас после ЦФ в желудок крысы  $\text{NaHCO}_3$  в дозе, эквивалентной 350 мл его 4%-го раствора для человека, предупреждало формирование острого цитостатического мукозита тонкой кишки, смягчало проявления гастростаза и избыточного роста индол-продуцирующей желудочно-кишечной микрофлоры. Представленный подход к экстренной медикаментозной профилактике желудочно-кишечных осложнений миелоабляционной цитостатической фармакотерапии перспективен для апробации при использовании в качестве цитостатического агента не только ЦФ, но и других медикаментозных средств алкилирующего действия.

**Ключевые слова:** циклофосфан, миелоабляционная цитостатическая терапия, крысы, острый цитостатический мукозит, гастростаз, индикан, гидрокарбонат натрия

**Вклад авторов:** О. А. Вакуненкова — выполнение экспериментальной части работы; Ю. Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка экспериментальной модели, интерпретация и обсуждение результатов; О. Н. Гайкова — трактовка результатов морфологических исследований; А. А. Козлов — морфометрические исследования; Т. В. Шефер — экспериментальная часть, обработка и визуализация данных, разработка экспериментальной модели. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование проведено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

✉ Для корреспонденции: Тимур Васильевич Шефер  
Лесопарковая ул., д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия; schafer@yandex.ru

Статья получена: 06.04.2023 Статья принята к печати: 19.05.2023 Опубликована онлайн: 12.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.016

## EFFECT OF SODIUM BICARBONATE ON THE DEVELOPMENT OF GASTRIC STASIS IN THE RAT MODEL OF MYELOABLATIVE CHEMOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

Vakunenkova OA<sup>1</sup>, Ivnitsky JuJu<sup>1</sup>, Gaykova ON<sup>1</sup>, Kozlov AA<sup>1</sup>, Schäfer TV<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Myeloablative cytostatic therapy is often associated with gastrointestinal (GI) stasis that is a component of pathogenesis of the bacterial overgrowth syndrome, endotoxicosis, systemic inflammation, sepsis, emetic syndrome. The study was aimed to test the hypothesis that sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ), the alkalinizing agent administrated by gavage in the rat model of myeloablative cytostatic therapy with cyclophosphamide (CP), would have a protective effect against GI stasis. We assessed the effects of intragastric  $\text{NaHCO}_3$  administrations on the development of GI stasis, acute chemotherapy-induced mucositis of the small intestine, and urinary excretion of indican using 140 Wistar rats with the body weight of 161–190 g as a model of myeloablative cytostatic therapy with the intravenously injected CP. The CP administration in a dose of 390 mg/kg resulted in dystrophic changes in the small intestinal mucosa, the development of GI stasis with predominant gastric stasis within the first 24 h, and the increase in excretion of indican. Intragastric administration of  $\text{NaHCO}_3$  in a dose equivalent to 350 mL of the 4%  $\text{NaHCO}_3$  solution in humans to rats 30 min before and immediately after the CP administration prevented acute chemotherapy-induced mucositis of the small intestine and alleviated the symptoms of gastric stasis and excessive growth of the indole-producing gastrointestinal microbiota. The reported approach to emergency drug prevention of the myeloablative cytostatic drug therapy gastrointestinal complications holds promise for testing of the use of CP and other alkylating drugs as cytostatic agents.

**Keywords:** cyclophosphamide, myeloablative cytostatic therapy, rat model, acute cytostatic mucositis, gastric stasis, indican, sodium bicarbonate

**Author contribution:** Vakunenkova OA — experimental study; Ivnitsky JuJu — rationale, developing the experimental model, data interpretation and discussion; Gaykova ON — morphometry data interpretation; Kozlov AA — morphometry studies; Schäfer TV — experimental procedure, data processing and visualization, developing the experimental model. All authors contributed to discussion, manuscript writing and editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was carried out in accordance with the principles of bioethics, approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.

✉ Correspondence should be addressed: Timur V. Schäfer  
Lesoparkovaya, 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia; schafer@yandex.ru

Received: 06.04.2023 Accepted: 19.05.2023 Published online: 12.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.016

В ранее выполненном исследовании была выявлена задержка рентгенологической тени сульфата бария, введенного в желудок крысам, при острой интоксикации циклофосфаном [1], что характерно для желудочно-кишечного стаза (ЖКС). Это потенциально летальное осложнение нередко возникает при подготовке пациентов к пересадке стволовых кроветворных клеток — миелоабляционной цитостатической терапии [2]; у некоторых реципиентов рентгенологическая тень желудка распространяется на значительную часть не только брюшной, но и грудной полости [3]. Клиническая значимость ЖКС обусловлена его негативным влиянием на исход химиотерапии. Он препятствует питанию пациентов, лишает смысла пероральное назначение им медикаментозных средств; сопровождающий его избыточный рост кишечной микрофлоры ведет к реализации кворум-эффекта [4], интенсификации образования яиц токсичных веществ, формированию эндотоксемии и эндотоксикоза. ЖКС способствует повреждению энтерогематического барьера с поступлением в кровь липополисахаридов грамотрицательных бактерий, развитием системного воспаления [5] и сепсиса [6]. ЖКС вовлечен в патогенез поздней цитостатической рвоты; однако назначение таким пациентам противорвотных [7, 8], прокинетических или спазмолитических средств [7] не устраняет острый цитостатический желудочно-кишечный мукозит, защитной реакцией на первую стадию которого, предположительно, является ЖКС [9]. Более перспективным подходом к его профилактике при миелоабляционном кондиционировании представляется применение энтеропротекторов — медикаментозных средств, предупреждающих развитие острого желудочно-кишечного мукозита. При использовании для цитостатической терапии циклофосфана (ЦФ) энтеропротективный эффект, гипотетически, может быть достигнут ощелачиванием желудочно-кишечного химуса. С повышением pH биосред замедляется спонтанный гидролиз образовавшегося в печени активного метаболита ЦФ, альдофосфамида, тормозится накопление более токсичных метаболитов: акролеина и фосфорамидного иприта [10], повышается активность ключевого фермента, обеспечивающего детоксикацию ЦФ — альдегиддегидрогеназы, оптимум pH которой лежит в щелочном интервале значений [11]. Более высокие в норме в сравнении с опухолевыми клетками значения pH цитоплазмы способствуют избирательности противоопухолевого действия ЦФ [12]. Закисление химуса введением в желудок слабых растворов кислот [13] или лактулозы [14] отягощало острую интоксикацию циклофосфаном у крыс. При введении в желудок ЦФ вызывал у них более выраженный ЖКС, чем при внутрибрюшинном введении в той же дозе, что может быть отчасти обусловлено его более интенсивной токсификацией в кислой среде [1]. Целью исследования была проверка гипотезы о том, что ощелачивающий агент  $\text{NaHCO}_3$ , вводимый в желудок при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии циклофосфаном, проявит профилактическую активность в отношении ЖКС.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 140 самцов крыс линии Вистар (161–190 г), приобретенных в питомнике ФГУП «ПЛЖ „Рапполово“». При работе с животными соблюдали «Правила лабораторной практики», утвержденные

Приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. Рацион состоял из стандартного корма для крыс и питьевой воды *ad libitum*. Животных методом простой случайной выборки распределяли по экспериментальным группам. Для лишения корма их на заданное время помещали в клетки с решетчатым полом (исключавшим копрофагию и поедание элементов подстилки) при доступе только к воде. Миелоабляционную цитостатическую терапию моделировали однократным введением в латеральную вену хвоста в объеме 10 мл/кг свежеприготовленного водного раствора препарата «Эндоксан» (Baxter Oncology GmbH; Германия) в дозе 390 мг/кг ( $\approx 1,7 \text{ LD}_{99/30 \text{ сут}}$ ), что для человека эквивалентно суточной дозе 60 мг/кг, в которой его включают в схемы миелоабляционного кондиционирования [15]. Лапаротомию, извлечение органов проводили под масочным фторотановым наркозом. Выраженность ЖКС оценивали по относительной массе желудочного и слепокишечного химусов, которую рассчитывали как разность масс заполненного химусом и пустого органа (*gaster, caecum*) в граммах, отнесенную к массе тела в килограммах.

На первом этапе работы изучали динамику формирования ЖКС после миелоабляционного воздействия. Для этого животных распределяли в семь групп, из которых первая была представлена интактными крысами ( $n = 10$ ), имеющими неограниченный доступ к корму, три другие — лишенными доступа к корму через 4, 24 или 48 ч после введения ЦФ, и три оставшиеся — лишенными доступа к корму в те же сроки, но не получавшими ЦФ (в каждой группе  $n = 10$ ). Через 72 ч после введения ЦФ всех животных лапаротомировали и определяли у них выраженность ЖКС.

На втором этапе работы оценивали влияние  $\text{NaHCO}_3$  на выраженность ЖКС и на интенсивность роста желудочно-кишечной микрофлоры. Для этого использовали крыс, лишенных доступа к корму с 24 по 72 ч после введения ЦФ. Животных распределяли в пять групп, из которых первая была представлена интактными особями ( $n = 10$ ), а остальные — получившими ЦФ (в каждой группе  $n = 10$ ). Крысам второй группы вводили только ЦФ; крысам третьей группы в желудок вводили 4%-й раствор  $\text{NaHCO}_3$  ( $\text{pH} = 8,34$ ) в объеме 15 мл/кг за 30 мин до введения ЦФ. В четвертой группе введение  $\text{NaHCO}_3$  за 30 мин до ЦФ дополняли повторным введением  $\text{NaHCO}_3$  в той же дозе тотчас после введения ЦФ; в пятой группе  $\text{NaHCO}_3$  вводили в желудок четырежды: за 30 мин до, тотчас после, через 60 и 120 мин после введения ЦФ. Через 48 ч после введения ЦФ всех крыс помещали в метаболические камеры для сбора мочи; в мочеприемники вносили по 50 мкл 10%-го раствора трихлорускусной кислоты в качестве консерванта. Через 72 ч после введения ЦФ оценивали выраженность ЖКС. Для оценки избирательности протективного действия  $\text{NaHCO}_3$  параллельно с относительной массой химуса *gaster* и *caecum* определяли относительную массу селезенки в качестве показателя цитостатического поражения кроветворной системы. В качестве показателя интенсивности роста желудочно-кишечной микрофлоры использовали экскрецию индикана с мочой [16]. Объем собранной за сутки мочи измеряли и в ней количественно определяли показатель кишечного эндотоксикоза — индикан [17], экскрецию которого с мочой выражали в микрограммах на килограмм массы тела в час.

На третьем этапе работы изучали морфологические изменения в тонкой кишке при моделировании указанным

выше способом миелоабляционной цитостатической терапии и влияние на эти изменения двукратного (за 30 мин до и тотчас после ЦФ) введения в желудок  $\text{NaHCO}_3$ . Отрезки тонкой кишки длиною по 10 см (*duodenum* — проксимальнее *pylorus*; *jejunum* — 10 см дистальнее *flexura duodenojejunalis*; *ileum* — проксимальнее *caecum*) фиксировали в 10%-м формалине и заливали в парафин. Кольцевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали на сканирующем цифровом микроскопе 3DHISTECH Pannoramic MIDI (Carl Zeiss AG; Германия). Подсчитывали число, измеряли длину кишечных ворсинок на 58–73 срезах каждого органа от трех животных; результаты обрабатывали с помощью программы Case Viewer (3DHISTECH Ltd.; Венгрия).

Результаты представляли в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ). Влияние вводимых веществ на исследуемые количественные показатели оценивали с помощью дисперсионного анализа. В случаях значимости полученных моделей межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки [18]. Связь между признаками выражали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена  $r_s$ . Критический уровень значимости  $\alpha$  приняли равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через трое суток после введения ЦФ у крыс, лишенных корма в течение 48 ч до лапаротомии, расширенный и заполненный химусом желудок занимал большую часть объема брюшной полости; у интактных животных он выглядел пустым. Объем слепой кишки на фоне введения ЦФ был увеличен в меньшей степени (рис. 1). Корм, съеденный в ближайшие 24 ч после введения ЦФ, оставался в желудке в течение последующих 48 ч, что вело к увеличению относительной массы желудочного химуса в 7–13 раз. Избыточное накопление химуса в *caecum* было представлено в виде тенденции ( $p = 0,075$  для лишенных корма в течение 4 ч; рис. 2). У животных, получивших ЦФ, масса тела в день лапаротомии составляла меньшую долю от ее значения перед затравкой, чем в контроле:  $78,9 \pm 0,8\%$  против  $86,2 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Введение в желудок  $\text{NaHCO}_3$  за 30 мин до и тотчас после введения ЦФ частично предотвращало развитие ЖКС:

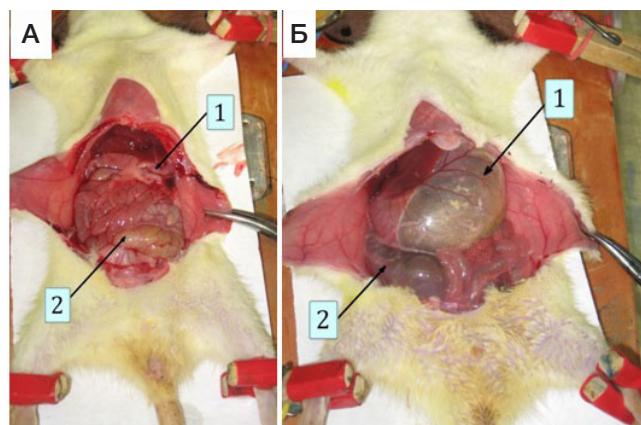


Рис. 1. Органы брюшной полости крыс, лишенных доступа к корму за 48 ч до лапаротомии: интактная (A); через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг (B). Стрелками показаны: 1 — желудок; 2 — слепая кишка

относительная масса желудочного химуса была, в среднем, в 2,6 раза меньше, чем у незащищенных животных, хотя и оставалась втрое большей, чем у интактных. Снижение относительной массы слепокишечного химуса было представлено в виде тенденции ( $p = 0,084$ ). Четырехкратное введение  $\text{NaHCO}_3$  не имело преимуществ перед двукратным, а однократное профилактическое введение  $\text{NaHCO}_3$  было малоэффективным. Введение  $\text{NaHCO}_3$  мало влияло на вызванную ЦФ гипотрофию селезенки (рис. 3).

Эксекреция индикана с мочой после изолированного воздействия ЦФ была в среднем в 1,9 раза выше, чем у интактных крыс; на фоне двукратного введения в желудок  $\text{NaHCO}_3$  это превышение было 1,4-кратным, проявляясь лишь в виде тенденции ( $p = 0,067$ ; рис. 4). У крыс, которым вводили ЦФ, этот показатель имел сильную отрицательную корреляцию ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,01$ ) с массой тела в день лапаротомии, выраженной в процентах от массы тела до затравки. Эксекреция индикана крысами, получившими только ЦФ, положительно коррелировала с относительной массой слепокишечного химуса ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ); при введении, кроме ЦФ,  $\text{NaHCO}_3$  эта корреляция была слабой ( $r = 0,15$ ).

Через трое суток после введения ЦФ в тонкой кише наблюдались изменения (полнокровие, воспаление,

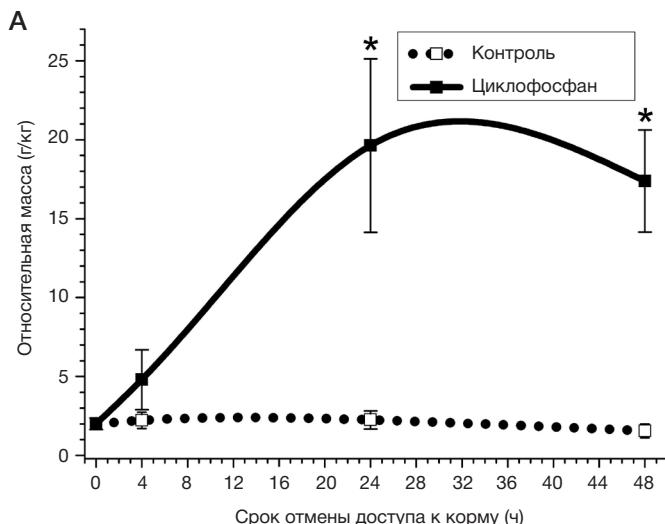
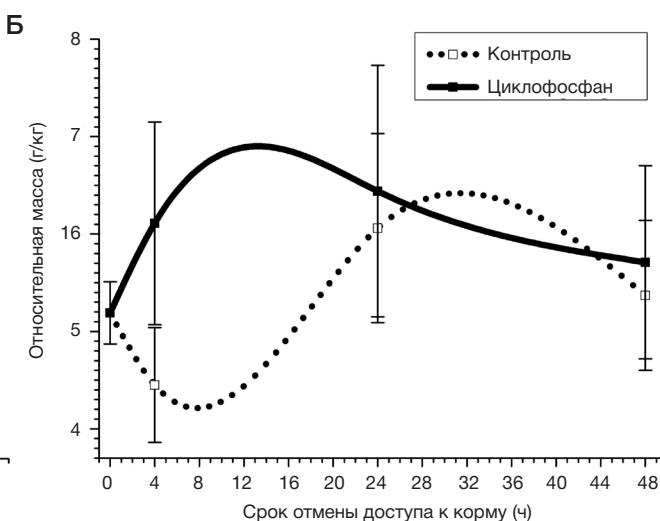
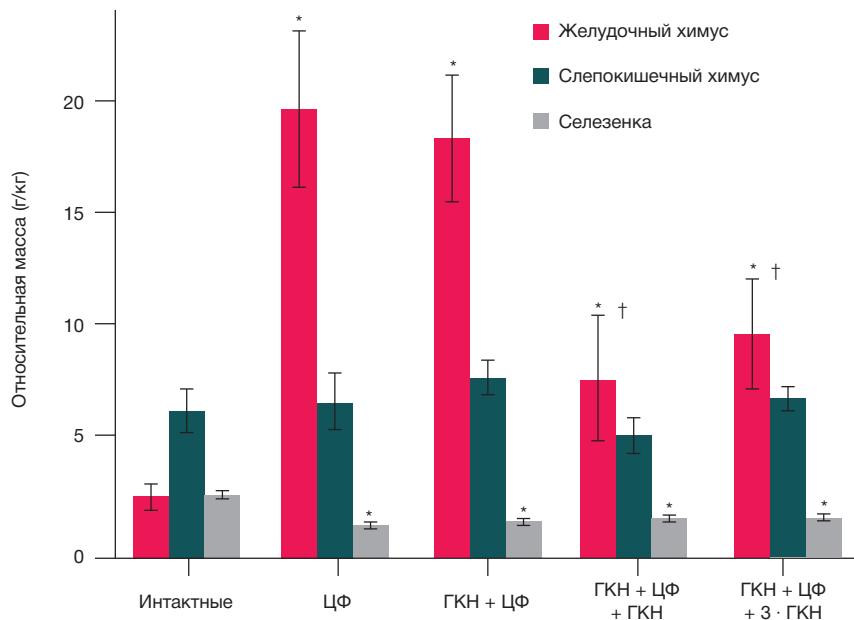


Рис. 2. Относительная масса желудочного (А) и слепокишечного (Б) химуса у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ) в зависимости от продолжительности доступа к корму с момента затравки. Контроль — животные, которым не вводили циклофосфан. В начале оси абсцисс — значения в группе крыс, не получавших циклофосфан и имевших неограниченный доступ к корму. \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ ).





**Рис. 3.** Относительная масса желудочного, слепо-кишечного химусов и селезенки у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ). «Интактные» — крысы, которым не вводили медикаментозные средства; «ЦФ» — крысы, которым вводили только циклофосфид; «ГКН + ЦФ» — крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до и тотчас после циклофосфана; «ГКН + ЦФ + ГКН» крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до, тотчас после, через 1 и 2 ч после циклофосфана; «ГКН + ЦФ + 3 · ГКН» — крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до, тотчас после, через 1 и 2 ч после циклофосфана. Все животные лишены доступа к корму через 24 ч после введения циклофосфана. Значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — с интактной группой; † — с группами «ЦФ» и « $\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ}$ »

атрофия), тяжесть которых нарастала в направлении от двенадцатиперстной до подвздошной кишок. Существенно сокращалась средняя длина кишечных ворсинок, была отмечена и тенденция к уменьшению их числа на кольцевом срезе органа. В подвздошной кишке ворсинки были атрофированы. У крыс, которым кроме ЦФ вводили  $\text{NaHCO}_3$ , эти изменения не обнаружены (таблица; рис. 5).

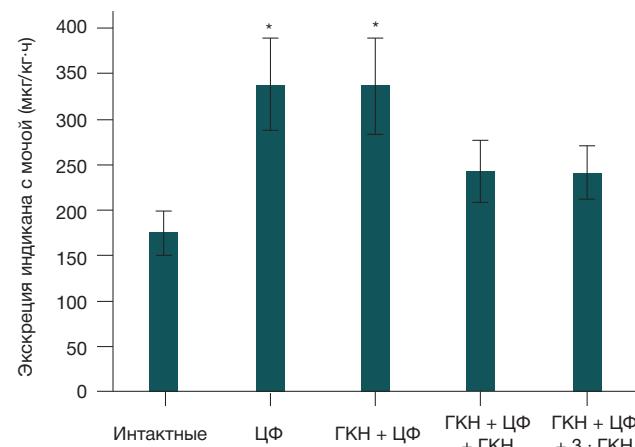
#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Моделирование на крысах миелоабляционной цитостатической терапии сопровождалось глубоким торможением пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с преобладанием гастростаза, формировавшегося в ближайшие часы после введения ЦФ. Транзит содержимого желудка превышал трое суток. У здорового человека он составляет 10–48 мин [19], поэтому можно предположить, что гастростаз сопровождает большую часть курса миелоабляционного кондиционирования реципиентов стволовых кроветворных клеток, составляющего 3–5 сут. [15]. Не исключена вовлеченность гастростаза в ухудшение общего состояния организма при миелоабляционной цитостатической терапии, на что указывает потеря животными почти четверти от исходной массы тела за трое суток после введения ЦФ.

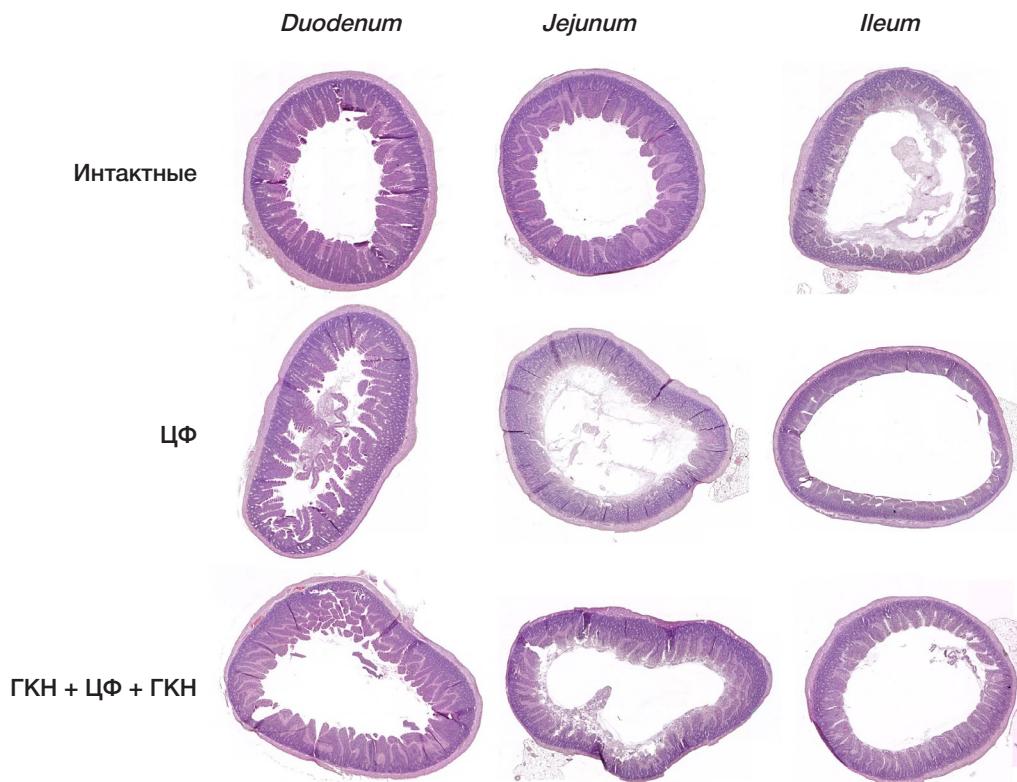
Введение в желудок  $\text{NaHCO}_3$  в два приема в суммарной дозе, которая для человека эквивалентна 350 мл 4%-го раствора, позволило в существенной мере, хотя и не полностью, сохранить пропульсивную функцию желудка. Наиболее эффективным  $\text{NaHCO}_3$  был в сроки, не превышавшие значения  $T_{1/2}$  ЦФ после внутривенного (в. в.) введения крысам, а именно 0,5 ч [20]. Из этого следует, что в механизме профилактического действия  $\text{NaHCO}_3$  преобладало торможение токсификации ЦФ. В связи со слабощелочной реакцией раствора  $\text{NaHCO}_3$  и способности этой соли к резорбции слизистой оболочки ЖКТ, в профилактический эффект было вовлечено

торможение образования акролеина и фосфорамидного иприта в эпителиоцитах желудка и (или) тонкой кишки. На это же указывает неспособность  $\text{NaHCO}_3$  предупреждать вызываемую циклофосфаном гипотрофию селезенки, что можно объяснить буферными свойствами крови, не позволявшими в сопоставимой мере повысить pH клеток стволового или пролиферативного пуллов кроветворной системы. Таким образом, защитное действие  $\text{NaHCO}_3$  на ЖКТ было избирательным, что благоприятствует его апробации при заболеваниях, требующих миелоабляционной цитостатической терапии.

Оптимум pH для ферментов, отвечающих за репарацию ДНК, лежит в интервале значений, близких к нейтральным (6,5–7,5), поэтому ацидоз, обусловленный сдвигом от окислительного к гликогенитическому фосфорилированию и сопровождающий повреждение ипритами митохондрий [21], может нарушать репарацию ДНК. Ацидоз ведет и к другому эффекту, способствующему энteroцитопении: экспрессии проапоптотических белков, активирующих



**Рис. 4.** Экскреция индикатора с мочой у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ). Обозначения те же, что на рис. 3



**Рис. 5.** Кольцевые срезы *duodenum*, *jejunum* и *ileum* у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг

каспазы [22]. Это определяет возможность защитного эффекта  $\text{NaHCO}_3$  при острой интоксикации не только ЦФ, но и другими цитостатическими агентами алкилирующего действия; данная гипотеза требует дальнейшей проверки.

Вызванный циклофосфаном гастростаз сопровождался повышением экскреции с мочой индикана (калиевой соли индооксиллерной кислоты) — конечного продукта метаболизма в печени индола (окисление в индоксил и его сульфирование), основным источником которого у крыс в условиях эксперимента была реакция, катализируемая триптофаназой кишечной микрофлоры. Это указывает на увеличение при ЖКС массы и (или) метаболической активности кишечной микрофлоры, продуцирующей индол, но не метаболизирующей его; в этом случае

неизбежна интенсификация образования в ЖКТ не только индола, но и другого токсичного продукта триптофаназной реакции — аммиака. Вызванное ЦФ повышение экскреции индикана было меньшим, чем увеличение относительной массы желудочного химуса, что, вероятно, связано с низкой резорбирующими способностью желудка в сравнении с кишечником. На фоне введения  $\text{NaHCO}_3$  различия в экскреции индикана между интактными и получившими ЦФ животными были незначительными, что характеризует уровень эндотоксемии у последних.

Моделирование миелоабляционной цитостатической терапии было сопряжено с повреждением тонкой кишки. Выраженность повреждения возрастала в дистальном направлении, что определяется на четыре

**Таблица.** Морфологические проявления острого кишечного цитостатического мукозита у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг

Экспериментальная группа	Среднее число ворсинок, $M \pm m$	Средняя длина ворсинки, $M \pm m$ , мкм	Основной качественный признак
<i>Duodenum</i>			
Интактные	$39,0 \pm 2,9$	$366 \pm 8$	Нет
ЦФ	$34,5 \pm 3,7$	$294 \pm 9^*$	Полнокровие
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$40,1 \pm 2,0$	$355 \pm 10\ddagger$	Нет
<i>Jejunum</i>			
Интактные	$31,5 \pm 2,4$	$305 \pm 7$	Нет
ЦФ	$27,0 \pm 3,6$	$208 \pm 8^*$	Воспаление
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$35,0 \pm 3,9$	$292 \pm 5\ddagger$	Нет
<i>Ileum</i>			
Интактные	$36,2 \pm 2,5$	$230 \pm 6$	Нет
ЦФ	Ворсинки отсутствуют		Атрофия
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$43,0 \pm 2,5$	$239 \pm 5$	Нет

**Примечание:** «Интактные» — крысы без лечения медикаментозными средствами; «ЦФ» — крысы, получившие только циклофосфан; « $\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$ » — введение в желудок 4%-го раствора гидрокарбоната натрия за 30 мин до и тотчас после циклофосфана. Значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — с интактной группой; † — с группой «ЦФ».

порядка более высоким содержанием бактерий в химусе *ileum* в сравнении с *duodenum* [23]. Это согласуется с гипотезой о том, что гастростаз является защитной реакцией организма, биологический смысл которой — предупреждение травматизации поврежденной цитостатиком тонкой кишки, которая является наиболее чувствительным к цитостатическим агентам отделом ЖКТ [24]. Применением  $\text{NaHCO}_3$  были предупреждены дистрофические изменения во всех отделах тонкой кишки. Если для двенадцатиперстной и проксимальной части тощей кишок такой эффект можно объяснить локальным ощелачиванием, то механизм защитного действия  $\text{NaHCO}_3$  в отношении подвздошной кишки требует дальнейшего изучения. Это связано с тем, что время ее достижения раствором  $\text{NaHCO}_3$  (по нашим предварительным данным, полученным путем наблюдения за введенным в желудок крыс раствором метиленового синего, не менее 3 ч), существенно превышает  $T_{1/2}$  ЦФ для крыс при в. в. введении [20].

Проблема лечения острого цитостатического желудочно-кишечного мукозита все еще далека от своего разрешения. В качестве возможных терапевтических средств рассматривают антиоксиданты, противовоспалительные средства и ингибиторы апоптоза [25]. Однако их доставка в наиболее чувствительный к цитостатическим агентам отдел ЖКТ — тонкую кишку — возможна лишь при отсутствии гастростаза. Поэтому медикаментозному лечению цитостатического мукозита должно предшествовать применение медикаментозных средств его экстренной профилактики. Результаты настоящей работы указывают на перспективность раннего

перорального назначения с этой целью ощелачивающих агентов, в частности, гидрокарбоната натрия.

## ВЫВОДЫ

- 1) Однократное в. в. введение крысам циклофосфана в дозе, эквивалентной применяемым при миелоабляционном кондиционировании, ведет к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке тонкой кишки, развитию в течение суток желудочно-кишечного стаза с преобладанием гастростаза и избыточному росту желудочно-кишечной микрофлоры, продуцирующей индол. 2) Введение крысам в желудок гидрокарбоната натрия в дозе, эквивалентной 350 мл его 4%-го раствора для человека, за 30 мин до и тотчас после введения циклофосфана, в существенной мере предупреждает формирование острого цитостатического мукозита тонкой кишки, гастростаза и избыточный рост желудочно-кишечной микрофлоры.
- 3) Раннее пероральное назначение гидрокарбоната натрия — перспективный подход к экстренной профилактике гастростаза при миелоабляционной химиотерапии циклофосфаном, создающий необходимое условие для последующего перорального назначения пациентам медикаментозных средств лечения острого цитостатического мукозита тонкой кишки.
- 4) Представляет интерес апробация представленного выше подхода к экстренной профилактике гастростаза при миелоабляционной цитостатической терапии не только циклофосфаном, но и другими цитостатическими медикаментозными средствами алкилирующего действия.

## Литература

1. Шефер Т. В., Ивницкий Ю. Ю., Рейнок В. Л. Моделирование миелоабляционной цитостатической терапии сопровождается желудочно-кишечным стазом у крыс. Медицина экстремальных ситуаций. 2022; 1: 51–5.
2. Jacobse J, Mensink H, Eileen M, Kollen W, Bresters D, Bredius R. Long-term aprepitant for nausea and vomiting associated with gastroparesis in hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2018; 53 (10): 1372–4.
3. Shivarudraiah M, Patel A, Singh S. Acute severe gastroparesis (mega-stomach), an unusual complication of autologous stem cell transplantat: a case report. Cancer Research, Statistics, and Treatment. 2022; 5 (3): 584–7.
4. Patel R, Soni M, Soyantar B, Shivangi S, Sutaria S, Saraf M et al. A clash of quorum sensing vs quorum sensing inhibitors: an overview and risk of resistance. Arch Microbiol. 2023; 205 (4): 107.
5. Buchholz BM, Bauer AJ. Membrane Tlr signaling mechanisms in the gastrointestinal tract during sepsis. Neurogastroenterology and motility. 2010; 22: 232–45.
6. Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: clinical consequences and management of the critically ill patient. Gastroenterol Clin North Am. 2011; 40 (4): 725–39.
7. Grover M, Gianrico F, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. Gut. 2019; 68 (12): 2238–50.
8. Zheng T, Camilleri M. Management of gastroparesis. Gastroenterol Hepatol. 2021; 17 (11): 515–25.
9. Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. Am J Physiol Gastrointest Liver. 2017; 314 (2): G231–G46.
10. Anderson LW, Chen TL, Colvin OM, Grochow LB, Collins JM, Kennedy MJ, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide / aldophosphamide kinetics in patients receiving high-dose cyclophosphamide chemotherapy. Clin Cancer Res. 1996; 2 (9): 1481–7.
11. Kuris G, Ambroziak W, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase. J Biol Chem. 1989; 264 (8): 4715–21.
12. Tieze L, Neumann M, Fischer R, Rajewsky M, Jähde E. Proton-mediated liberation of aldoephosphamide from a nontoxic prodrug: a strategy for tumor-selective activation of cytotoxic drug. Cancer Res. 1989; 49 (15): 4179–84.
13. Шефер Т. В., Рейнок В. Л., Малаховский В. Н., Ивницкий Ю. Ю. Отягощение острых неврологических расстройств, вызванных циклофосфаном, при искусственном снижении pH химуса у крыс. Бюл. эксперим. биол. мед. 2012; 153 (6): 841–6.
14. Рейнок В. Л., Шефер Т. В., Краснов К. А., Ивницкий Ю. Ю. Влияние циклофосфана и лактулозы на поступление аммиака и веществ средней молярной массы из кишечника в кровь у крыс. Бюл. эксперим. биол. мед. 2012; 154 (10): 455–9.
15. Seydoux C, Medinger M, Gerull S, Halter J, Heim D, Chalandon Y et al. Busulfan-cyclophosphamide versus cyclophosphamide-busulfan as conditioning regimen before allogenic hematopoietic cell transplantation: a prospective randomized trial. Annals of Hematol. 2021; 100 (1): 209–16.
16. Мартынов В. Л., Семёнов А. Г., Тулупов А. А., Чесноков А. А., Курилов В. А., Казарина Н. В. Индикан мочи и водородный дыхательный тест как методы скрининг-диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Мед. альманах. 2017; 2 (47): 117–21.
17. Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. 3-е изд. М.: Медгиз, 1953; 746 с.
18. Zar JH. Biostatistical Analysis. 5th ed. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River. 2010; 944 p.
19. O'Grady J, Murphy CL, Burry L, Shanahan F, Buckley M. Defining gastrointestinal transit time using video capsule endoscopy: a study of healthy subjects. Endosc Int Open. 2020; 8 (3): E396–E400.

20. Yang L, Yan C, Zhang F, Jiang B, Gao S, Liang Y, et al. Effects of ketoconazole on cyclophosphamide metabolism: evaluation of CYP3A4 inhibition effect using the in vitro and in vivo models. *Exp Anim.* 2018; 67 (1): 71–82.
21. Sahu K, Langeh U, Singh C, Singh A. Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021; 2: 100047.
22. Sunil V, Vayas K, Radbel J, Abramova E, Gow A, Laskin J, et al. Impaired energy metabolism and altered functional activity of alveolar type II epithelial cell following exposure of rats to nitrogen mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 456: 116257.
23. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
24. Ijiri K, Potten C. Response of intestinal cells of different topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Brit J Cancer.* 1983; 47 (2): 175–85.
25. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäe H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.

## References

1. Schäfer TV, Ivnitsky JuJu, Rejniuk VL. Modelirovaniye mielooblyacionnoy citostaticheskoy terapii soprovozhdaetsya zheludochno-kishechnym stazom u krys. *Medicina ekstremal'nyx situacij.* 2022; 1: 51–5. Russian.
2. Jacobse J, Mensink H, Eileen M, Kollen W, Bresters D, Bredius R. Long-term aprepitant for nausea and vomiting associated with gastroparesis in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2018; 53 (10): 1372–4.
3. Shivarudraiah M, Patel A, Singh S. Acute severe gastroparesis (mega-stomach), an unusual complication of autologous stem cell transplantat: a case report. *Cancer Research, Statistics, and Treatment.* 2022; 5 (3): 584–7.
4. Patel R, Soni M, Soyantar B, Shivangi S, Sutaria S, Saraf M et al. A clash of quorum sensing vs quorum sensing inhibitors: an overview and risk of resistance. *Arch Microbiol.* 2023; 205 (4): 107.
5. Buchholz BM, Bauer AJ. Membrane Tlr signaling mechanisms in the gastrointestinal tract during sepsis. *Neurogastroenterology and motility.* 2010; 22: 232–45.
6. Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: clinical consequences and management of the critically ill patient. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40 (4): 725–39.
7. Grover M, Gianrico F, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019; 68 (12): 2238–50.
8. Zheng T, Camilleri M. Management of gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 17 (11): 515–25.
9. Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Tract Liver.* 2017; 314 (2): G231–G46.
10. Anderson LW, Chen TL, Colvin OM, Grochow LB, Collins JM, Kennedy MJ, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide / aldoephosphamide kinetics in patients receiving high-dose cyclophosphamide chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1996; 2 (9): 1481–7.
11. Kuris G, Ambroziak W, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1989; 264 (8): 4715–21.
12. Tieze L, Neumann M, Fischer R, Rajewsky M, Jähde E. Proton-mediated liberation of aldoephosphamide from a nontoxic prodrug: a strategy for tumor-selective activation of cytoidal drug. *Cancer Res.* 1989; 49 (15): 4179–84.
13. Schäfer TV, Rejuniuk VL, Malakhovsky VN, Ivnitsky JuJu. Otyagoshchenie ostryx nevrologicheskix rasstrojstv, vyzvannyx ciklofosfanom, pri iskusstvennom snizhenii rN ximusa u krys. Byul. ehkspерим. biol. med. 2012; 153 (6): 841–6. Russian.
14. Rejniuk VL, Schäfer TV, Krasnov KA, Ivnitsky JuJu. Vliyanie ciklofosfana i laktulozy na postuplenie ammiaka i veshhestv srednej molyarnoj massy iz kishechnika v krov' u krys. Byul. ehkspерим. biol. med. 2012; 154 (10): 455–9. Russian.
15. Seydoux C, Medinger M, Gerull S, Halter J, Heim D, Chalandon Y et al. Busulfan-cyclophosphamide versus cyclophosphamide-busulfan as conditioning regimen before allogenic hematopoietic cell transplantation: a prospective randomized trial. *Annals of Hematol.* 2021; 100 (1): 209–16.
16. Martynov VL, Semyonov AG, Tulupov AA, Chesnokov AA, Kurilov VA, Kazarina NV. Indikan mochi i vodorodnyj dyxatel'nyj test kak metody skrininga-diagnostiki sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoj kishke. *Med. al'manax.* 2017; 2 (47): 117–21. Russian.
17. Balakhovskiy SD, Balakhovskiy IS. Metody ximicheskogo analiza krovi. 3-e izd. M.: Medgiz, 1953; 746 s. Russian.
18. Zar JH. Biostatistical Analysis. 5th ed. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River. 2010; 944 p.
19. O'Grady J, Murphy CL, Burry L, Shanahan F, Buckley M. Defining gastrointestinal transit time using video capsule endoscopy: a study of healthy subjects. *Endosc Int Open.* 2020; 8 (3): E396–E400.
20. Yang L, Yan C, Zhang F, Jiang B, Gao S, Liang Y, et al. Effects of ketoconazole on cyclophosphamide metabolism: evaluation of CYP3A4 inhibition effect using the in vitro and in vivo models. *Exp Anim.* 2018; 67 (1): 71–82.
21. Sahu K, Langeh U, Singh C, Singh A. Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021; 2: 100047.
22. Sunil V, Vayas K, Radbel J, Abramova E, Gow A, Laskin J, et al. Impaired energy metabolism and altered functional activity of alveolar type II epithelial cell following exposure of rats to nitrogen mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 456: 116257.
23. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
24. Ijiri K, Potten C. Response of intestinal cells of different topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Brit J Cancer.* 1983; 47 (2): 175–85.
25. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäe H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.