

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ ИЛИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА КИШЕЧНУЮ ЭНДОТОКСЕМИЮ У КРЫС ПРИ МИЕЛОАБЛЯЦИИ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

О. А. Вакуненко¹, Е. А. Золотоверхая¹, Т. Б. Печурина² ✉, Т. В. Шефер², Ю. Ю. Ивницкий¹

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

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

К токсическим эффектам циклофосамида (ЦФ) в миелоабляционных дозах относится повреждение желудочно-кишечного тракта. Оно проявляется желудочно-кишечным стазом, цитостатическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и острой кишечной эндотоксемией. Целью работы было выявить причинно-следственные связи между желудочно-кишечным стазом, энтероцитопенией и острой кишечной эндотоксемией при моделировании на крысах миелоабляционной терапии ЦФ. Изучали влияние вводимого в желудок 0,48 М раствора гидрокарбоната натрия (NaHCO_3) или 0,1 М раствора соляной кислоты (HCl) на показатели желудочно-кишечного стаза, энтероцитопении, содержание в портальной крови эндотоксина, аммиака, мочевины и экскрецию индикана с мочой. Через трое суток после внутривенного введения ЦФ в дозе 390 мг/кг наблюдали переполнение химусом желудка, снижение активности щелочной фосфатазы и холинэстеразы в тканях тонкой кишки, повышение содержания эндотоксина в 4,0 раза и мочевины в 4,6 раза при двукратном повышении уровня креатинина в плазме портальной крови, двукратное повышение экскреции индикана с мочой. Введение в желудок NaHCO_3 или HCl частично предупреждало гастростаз, но не острую кишечную эндотоксемию. Введение NaHCO_3 , но не HCl, предупреждало энтероцитопению в двенадцатиперстной кишке. Острая кишечная эндотоксемия была обусловлена преимущественно интенсификацией поступления в кровь продуктов жизнедеятельности микрофлоры слепой кишки. Перспективна апробация внутрижелудочного введения гидрокарбоната натрия в сочетании с энтеральной детоксикацией и (или) применением средств подавления вегетации толстокишечной микрофлоры для профилактики желудочно-кишечных осложнений миелоабляционной цитостатической терапии.

Ключевые слова: гастростаз, гидрокарбонат натрия, миелоабляция, соляная кислота, циклофосфамид, эндотоксемия, энтероцитопения

Вклад авторов: О. А. Вакуненко — экспериментальная часть работы; Е. А. Золотоверхая — биохимические исследования крови; Т. Б. Печурина — биохимические исследования тканей; Т. В. Шефер — экспериментальная часть, обработка и визуализация данных, разработка экспериментальной модели; Ю. Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка экспериментальной модели, интерпретация и обсуждение результатов. 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:** Татьяна Борисовна Печурина
ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия; tat79@list.ru

Статья получена: 01.05.2024 **Статья принята к печати:** 26.06.2024 **Опубликована онлайн:** 30.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.035

EFFECT OF SODIUM BICARBONATE OR HYDROCHLORIC ACID INTRAGASTRIC ADMINISTRATION ON GUT-DERIVED ENDOTOXEMIA IN RATS RECEIVING CYCLOPHOSPHAMIDE MYELOABLATIVE CONDITIONING

Vakunenkova OA¹, Zolotoverkhaya EA¹, Pechurina TB² ✉, Schäfer TV², Ivnitsky JuJu¹

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

² State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Toxic effects of the myeloablative cyclophosphamide (CP) doses include damage to the gastrointestinal tract. This is manifested by gastrointestinal stasis, cytostatic drug-induced damage to the small intestinal mucosa, and acute gut-derived endotoxemia. The study was aimed to identify causal relationships between gastrointestinal stasis, enterocytopenia, and acute gut-derived endotoxemia in the rat model of the CP myeloablative conditioning. We assessed the effects of the intragastrically administered 0.48 M sodium bicarbonate (NaHCO_3) solution or the 0.1 M hydrochloric acid (HCl) solution on the indicators of gastrointestinal stasis, enterocytopenia, portal blood levels of endotoxin, ammonia, urea, and urinary indican excretion. The stomach overfilled with chyme, decreased alkaline phosphatase and cholinesterase activity in the small intestinal tissues, 4.4-fold increased endotoxin levels, 4.6-fold increased urea levels, twofold increased portal blood plasma creatinine levels, and twofold increased urinary indican excretion were observed three days after intravenous administration of CP in a dose of 390 mg/kg. Intragastric administration of NaHCO_3 or HCl partially prevented gastric stasis, but not acute gut-derived endotoxemia. Administration of NaHCO_3 , not HCl, prevented enterocytopenia in the duodenum. Acute gut-derived endotoxemia resulted mainly from the more intense release of the cecal microflora waste products into blood. Testing the use of sodium bicarbonate intragastric administration combined with the enteral detoxification and/or options for suppression of colonic microflora vegetation for prevention of the myeloablative cytostatic therapy complications is promising.

Keywords: gastric stasis, sodium bicarbonate, myeloablation, hydrochloric acid, cyclophosphamide, endotoxemia, enterocytopenia

Author contribution: Vakunenkova OA — experimental part of the study; Zolotoverkhaya EA — blood biochemistry testing; Pechurina TB — tissue biochemistry testing; Schäfer TV — experimental part of the study, data processing and visualization, developing the experimental model; Ivnitsky JuJu — research design, developing the experimental model, data interpretation and discussion. All authors contributed to discussion, manuscript writing and editing.

Compliance with ethical standards: the study was compliant with the principles of bioethics adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana B. Pechurina
Lesoparkovaya, 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia; tat79@list.ru

Received: 01.05.2024 **Accepted:** 26.06.2024 **Published online:** 30.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.035

Циклофосфамид (ЦФ) в супралетальных дозах применяют для миелоабляции с целью подготовки реципиентов к пересадке стволовых кроветворных клеток. В числе побочных эффектов такого лечения — угнетение желудочно-кишечной моторики, цитостатическое повреждение эпителия тонкой кишки и эндотоксемия. Эти осложнения нарушают энтеральное питание, снижают эффективность перорально вводимых лекарственных средств, повышают вероятность гибели пациентов до осуществления трансплантации. Гастростаз и острый тонкокишечный мукозит, предупреждаемые введением в желудок раствора гидрокарбоната натрия (NaHCO_3), мы наблюдали у крыс после воздействия ЦФ в миелоабляционной дозе [1]. Остаются неизвестными характер связи желудочно-кишечного стаза, энтероцитопении и эндотоксемии между собой, а также влияние на них средств, изменяющих pH желудочного химуса: NaHCO_3 или соляной кислоты (HCl). Целью работы было выявление связи между желудочно-кишечным стазом, повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и острой кишечной эндотоксемией при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали самцов крыс-альбиносов линии Вистар весом 161–190 г (Филиал НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ПЛЖ «Рапполово»; Россия). Животные получали стандартный корм для крыс и питьевую воду *ad libitum*. Формировали четыре рандомизированные группы по восемь особей: интактные животные; получившие только ЦФ; получившие ЦФ и NaHCO_3 или ЦФ и HCl. Через 24 ч после введения ЦФ крыс помещали в клетки с решетчатым полом, исключавшим копрофагию и поедание элементов подстилки, при доступе только к воде. Миелоабляцию вызывали однократным введением в латеральную вену хвоста свежеприготовленного водного раствора препарата ЦФ «Эндоксан» (Бакстер онкология ГМБХ; Германия), в дозе 390 мг/кг ($\approx 1,7 \text{ ЛД}_{99/30 \text{ сут}}$), в объеме 10 мл/кг. Указанная доза ЦФ составляла $1,7 \text{ ЛД}_{9/30 \text{ сут}}$ и обеспечивала дожитие всех крыс до трех суток после воздействия. Дважды (за 30 мин до и тотчас после введения ЦФ) вводили в желудок 0,48 М раствор NaHCO_3 (рН = 8,34) в объеме 15 мл/кг или 0,1 М раствор HCl (рН = 1) в том же объеме. Животных обследовали через 72 ч после введения ЦФ.

Забор крови из *v. portae*, извлечение органов проводили под фторотановым наркозом. Пропульсивную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивали по относительной массе желудочного и слепоконечного химусов, которую рассчитывали как выраженную в граммах разность масс заполненного химусом и пустого органа (*gaster*, *caecum*), отнесенную к массе тела в килограммах. Для оценки избирательности действия NaHCO_3 или HCl на органы ЖКТ параллельно определяли относительную массу селезенки.

Для оценки выраженности энтероцитопении в тканях тонкой кишки определяли активность маркеров энтероцитов: щелочной фосфатазы, ЦФ [2] и холинэстеразы, ХЭ [3]. Краниальные отрезки *duodenum*, каудальные отрезки *jejunum* и *ileum* длиной по 4 см гомогенизировали в 15-кратном объеме трис-HCl буфера (50 мМ, рН = 7,4) и замораживали при минус 20 °С. Через 15 ч гомогенаты размораживали при 4 °С и центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин. В супернатанте определяли активность

ЦФ оптимизированным кинетическим методом с помощью набора реактивов (ООО «Ольвекс диагностика»; Россия) и активность ХЭ методом Элмана, используя в качестве субстрата ацетилтиохолина йодид (Sigma-Aldrich; CUSA), на биохимическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Tech.; CUSA), а также содержание белка по Бредфорду.

Кишечную эндотоксемию оценивали по содержанию в плазме портальной крови эндотоксина и аммиака, а также продукта обезвреживания аммиака печенью — мочевины. Эндотоксин определяли с LAL-реактивом в модификации «гель-тромб тест» с помощью набора реактивов «ALPYR Test» (ООО «Альгимед Техно»; Россия). Для повышения чувствительности метода до разведения и смешивания с LAL-реактивом пробы инкубировали при 70 °С в течение 15 мин, этим переводя эндотоксин из связанного с альбумином в свободное состояние [4]. Концентрацию аммиака определяли спектрофотометрически с помощью набора реактивов «Ammonia Ultra» (Sentinel Diagnostics; Италия). Концентрацию мочевины определяли после ее гидролиза до аммиака, используя набор реактивов «Мочевина UV» (Biosystems; Испания). Параллельно в плазме крови определяли креатинин в реакции с пикриновой кислотой, альбумин в реакции с красителем бромкрезоловым зеленым и общий белок в реакции с красителем кислотным синим 90.

В качестве показателя избыточного бактериального роста использовали экскрецию индикана с мочой [5], которую собирали, помещая животных в метаболические камеры на срок с 48 по 72 ч после введения ЦФ. Индикан количественно определяли с реактивом Обермайера [6] и выражали экскрецию в микрограммах на килограмм массы тела в час.

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 [7]. Критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После двух суток голодания химус был сосредоточен у крыс только в *gaster* и *caecum*; в просвете тонкой и ободочной кишок он отсутствовал. На фоне введения ЦФ относительная масса желудочного химуса была в 10,5 раз больше, чем у интактных животных, при отсутствии существенного различия средних значений относительной массы слепоконечного химуса. Введение в желудок как NaHCO_3 , так и HCl частично предупреждало переполнение химусом желудка, но не изменяло объем содержимого *caecum* (рис. 1).

Введение ЦФ вело к энтероцитопении. Активность ЦФ снижалась в 1,6–4,9 раз во всех отделах тонкой кишки, наиболее значительно — в *ileum*; активность АХЭ была снижена только в *ileum*. Введение в желудок NaHCO_3 частично предупреждало снижение активности ЦФ в *duodenum* (рис. 2). Ни NaHCO_3 , ни HCl не влияли на системный цитопенический эффект ЦФ, проявлявшийся снижением относительной массы селезенки на 57% (рис. 1).

Содержание аммиака в плазме портальной крови интактных крыс составляло 0,88 мМ, что втрое превышало это значение для плазмы крови крыс, полученной при декапитации [8]. На фоне введения ЦФ уровень аммиака

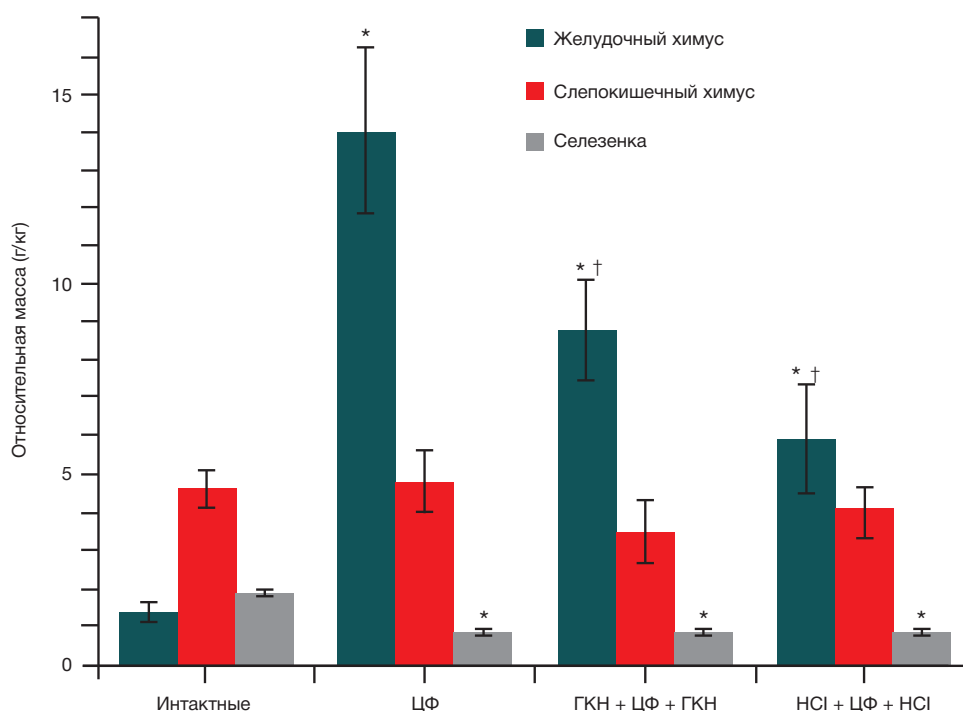


Рис. 1. Относительная масса желудочного, слепокишечного химусов и селезенки у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфамида ($M \pm m$; $n = 8$). «Интактные» — не получавшие медикаментозных средств; «ЦФ» — получившие только циклофосфамид; «ГКН + ЦФ + ГКН» — введение в желудок 0,48 М гидрокарбоната натрия за 30 мин до и тотчас после циклофосфамида; «НСИ + ЦФ + НСИ» — введение в желудок 0,1 М соляной кислоты за 30 мин до и тотчас после циклофосфамида. Значимое различие, $p < 0,05$: * — с интактной группой; † — с группой «ЦФ»

крови не был существенно изменен, но содержание мочевины было повышено в 4,6 раза. На фоне введения в желудок NaHCO_3 уровень мочевины имел тенденцию к дополнительному повышению, а на фоне введения HCl был снижен вдвое, оставаясь выше, чем в контроле. После введения ЦФ содержание эндотоксина в портальной крови было вчетверо выше, чем у интактных животных; введение в желудок NaHCO_3 или HCl мало влияло на этот результат. Содержание креатинина в крови крыс, получивших ЦФ, было вдвое выше, чем у интактных животных, и не претерпевало существенных изменений после введения NaHCO_3 или HCl . Существенных межгрупповых различий содержания в плазме крови общего белка или альбумина не было (рис. 3). Экскреция индикана с мочой вдвое интенсифицировалась на фоне введения ЦФ, в том числе и при введении в желудок HCl . В случае введения в желудок

NaHCO_3 гипериндиканурия была представлена в виде тенденции (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

После лишения животных корма масса их желудочного содержимого определяется пропульсивной функцией желудка. Поэтому наблюдавшееся в настоящей и в предыдущей [1] работах переполнение химусом желудка у крыс, получивших ЦФ, отражало развитие у них гастростаза. Если бы изменение моторики ЖКТ ограничивалось гастростазом, то поступление химуса в слепую кишку отставало бы от ее опорожнения, вследствие чего относительная масса ее химуса уменьшалась бы. Однако на фоне воздействия ЦФ масса слепокишечного химуса существенно не изменялась (рис. 1). Из этого следует,

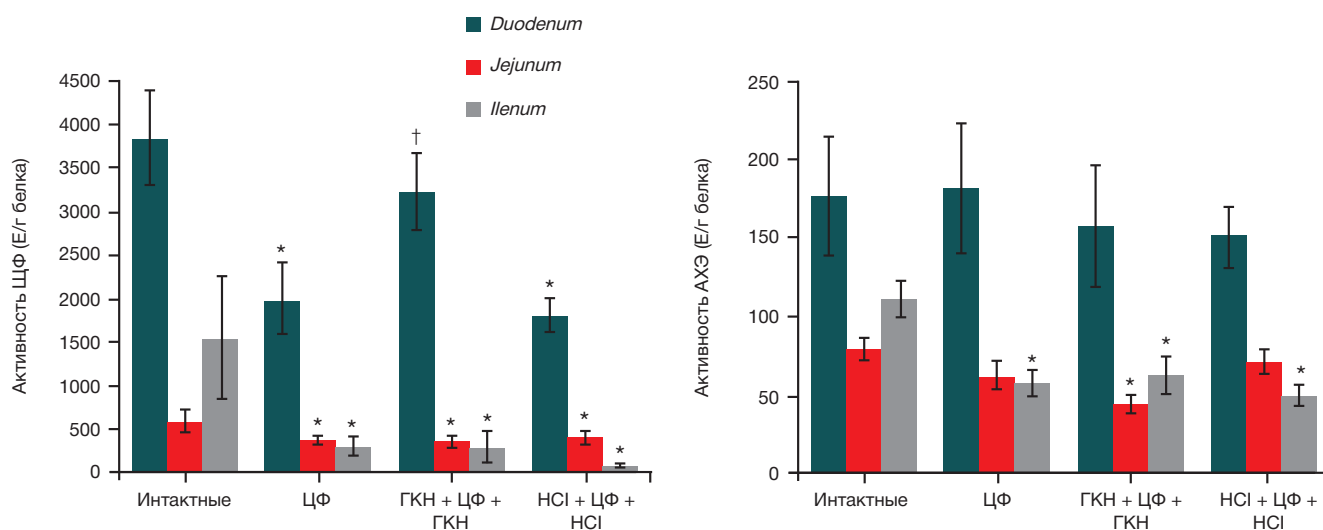


Рис. 2. Активность щелочной фосфатазы (слева) и холинэстеразы (справа) в тканях тонкой кишки крыс через 72 ч после введения циклофосфамида ($M \pm m$; $n = 8$). Значимое различие, $p < 0,05$: * — с интактной группой; † — с группой «ЦФ»

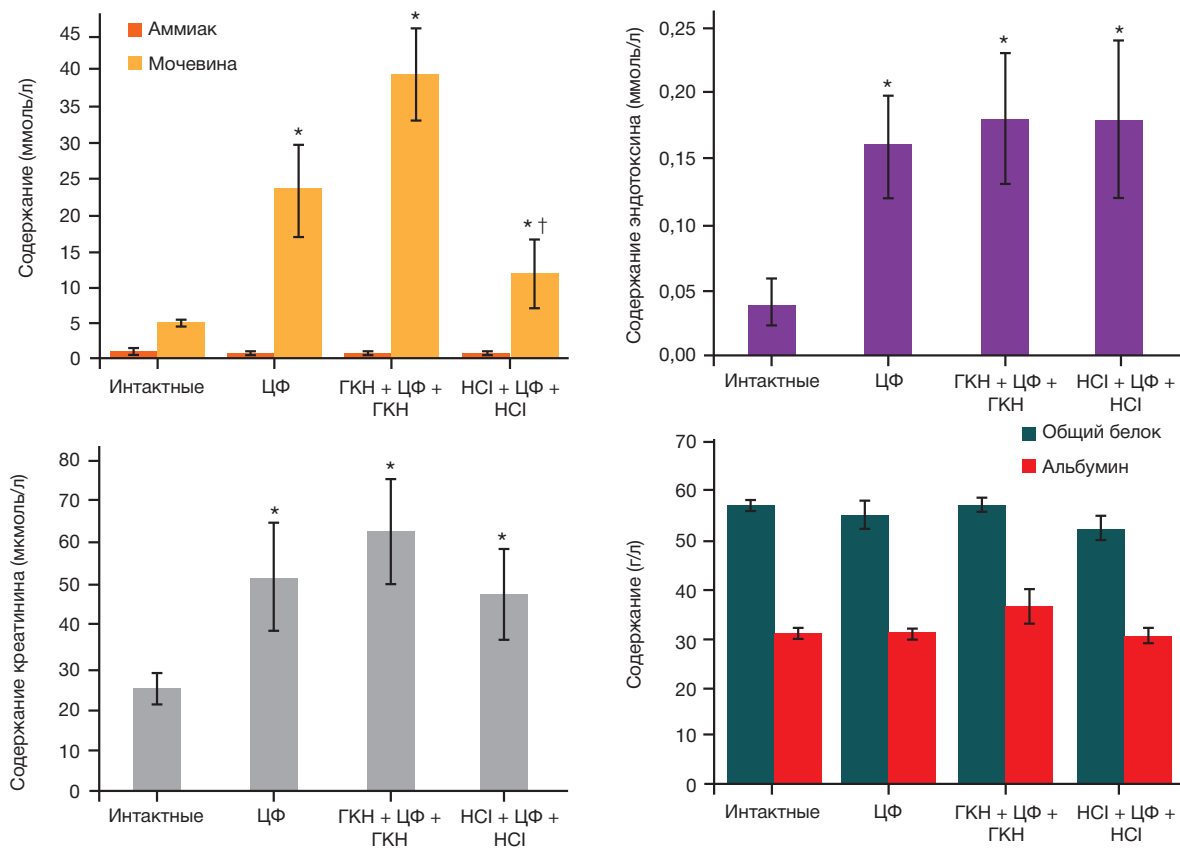


Рис. 3. Содержание аммиака, мочевины, эндотоксина, креатинина, альбумина и общего белка в плазме крови, отобранной из воротной вены крыс через 72 ч после введения циклофосфамида ($M \pm m$; $n = 8$). Значимое различие, $p < 0,05$: * — с интактной группой; † — с группой «ЦФ»

что воздействие ЦФ вело к торможению пропульсивной функции не только желудка, но и толстой кишки.

Можно предположить, что гастростаз был защитной реакцией, направленной на предупреждение травматизации химусом наиболее чувствительного к ЦФ отдела ЖКТ — тонкой кишки. Ее повреждение проявлялось энтероцитопенией, что следует из снижения содержания маркеров энтероцитов в тканях тонкой кишки (рис. 2). Другим следствием гастростаза могло быть ограничение доставки субстратов бактериям, вегетирующим в просвете толстой кишки. В ее химусе удельное содержание бактерий — на восемь порядков больше, чем в химусе желудка [9], что характеризует роль толстокишечной микрофлоры как источника эндотоксемии. При частоте деления 3 ч^{-1} (средний показатель для *Escherichia coli* при 37°C) теоретически возможно восьмикратное увеличение числа бактерий за час после прекращения пропульсивной функции толстой кишки. Субстратные ограничения, обусловленные гастростазом, могли сдерживать столь стремительный рост толстокишечной микрофлоры, равно как и продукцию ею аммиака. Однако желудочно-кишечный стаз не мог воспрепятствовать жизнедеятельности аммиакпродуцирующей пристеночной микрофлоры, субстратами для которой служат вещества, диффундирующие к люминальной поверхности слизистой оболочки ЖКТ из крови. Продукции аммиака в слепой кишке мог способствовать и стаз толстой кишки, препятствовавший удалению аммиакпродуцирующей микрофлоры из организма. Аммиак, продуцируемый кишечной микрофлорой, в печени вовлекается в состав мочевины. Ее содержание в крови животных, получивших ЦФ, через трое суток возрастало более чем вчетверо (рис. 3), что указывает на интенсификацию образования

аммиака в кишечнике в более ранние сроки. Эта гипотеза подкрепляется почти двукратным повышением уровня аммиака в крови крыс через 3 ч после введения ЦФ в миелоабляционной дозе [8]. Частично уремия могла быть связана и с задержкой выведения мочевины из организма: на это указывает двукратное повышение содержания в крови маркера почечной недостаточности, креатинина. Поэтому наблюдавшееся в настоящей работе повышение уровня мочевины в крови через трое суток после введения ЦФ было маркером острой кишечной эндотоксемии смешанного типа: продукционной и ретенционной.

Грамотрицательные бактерии, являющиеся источником эндотоксина, у получивших ЦФ животных могли быть сосредоточены в желудке и слепой кишке, поскольку другие отделы ЖКТ были свободны от химуса. Содержание в толстокишечном химусе эндотоксина близко к $2,5 \text{ г/л}$ [10], а его высвобождение из бактерий могло интенсифицироваться в результате их гибели из-за субстратных ограничений, обусловленных гастростазом. Толстокишечный стаз увеличивал продолжительность контакта эндотоксина с сорбирующей поверхностью слизистой оболочки, поэтому порталная эндотоксинемия после введения ЦФ (рис. 3) могла быть как продукционной, так и перераспределительной. Отсутствие влияния ЦФ на содержание белков в плазме крови свидетельствует о том, что содержание эндотоксина в биологически активной свободной форме повышалось пропорционально его суммарному содержанию в плазме.

Индикан — конечный продукт метаболизма индола, единственным источником которого в условиях эксперимента была реакция, катализируемая триптофаназой кишечной микрофлоры. Гипериндиканурия — валидный показатель избыточного роста индолпродуцирующих бактерий в ЖКТ

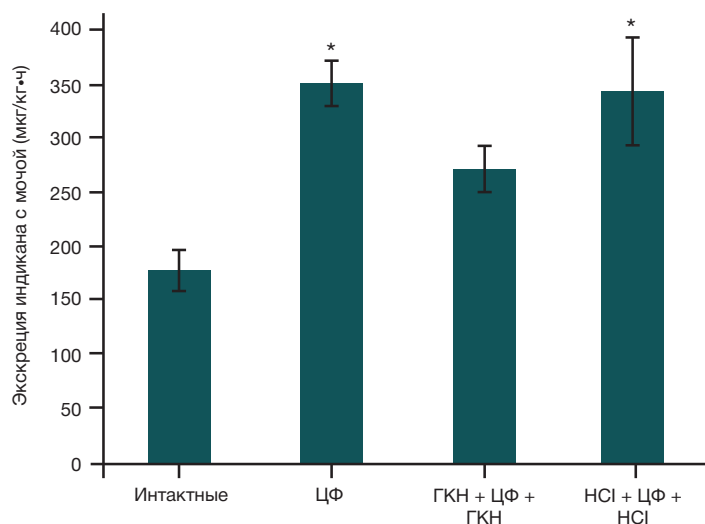


Рис. 4. Экскреция индикана с мочой крысами в период 48-72 ч после введения циклофосфамида ($M \pm m$; $n = 8$). * — значимое различие с интактной группой, $p < 0,05$

[5]. Экскреция индикана с мочой интенсифицировалась (рис. 4) вопреки нарушению экскреторной функции почек, которое проявлялось повышением уровня креатинина в крови (рис. 3). Это свидетельствует о преобладании продукционного и (или) перераспределительного компонента кишечной эндотоксемии над ретенционным у получивших ЦФ животных.

Как NaHCO_3 , так и HCl частично предотвращали развитие у крыс переполнения желудка (рис. 1), в то время как энтероцитопению частично предотвращало лишь введение в желудок NaHCO_3 . Ощелачивающее действие NaHCO_3 было преимущественно местным, поскольку предотвращало энтероцитопению лишь в *duodenum*, но не в каудальных отделах тонкой кишки и не в селезенке (рис. 2). Это подкрепляет гипотезу [1] об уменьшении цитостатического повреждения эпителия слизистой оболочки как о вероятном механизме профилактического действия NaHCO_3 на гастростаз, вызванный ЦФ. Частичное предупреждение переполнения желудка введением в него HCl могло быть обусловлено повышением в ее присутствии активности пепсина [11] и ускорением переваривания корма, потребленного животными в последующие 24 ч. Такое объяснение подкрепляется данными об угнетающем действии ЦФ на желудочную секрецию [12].

Выраженность кишечной эндотоксемии зависит от интенсивности образования токсикантов кишечной микрофлорой, проницаемости для них энтерогематического барьера и скорости их выведения из организма. У крыс, получивших ЦФ, цитостатическое повреждение было наиболее выражено в тонкой кишке [13], в то время как кишечная микрофлора была сосредоточена в желудке и слепой кишке — органах, эпителий слизистой оболочки которых более резистентен к цитостатикам. Поэтому цитостатическое повреждение тонкой кишки не могло прямо влиять на поступление в кровь токсикантов кишечного происхождения. Об этом говорит отсутствие существенного влияния NaHCO_3 , уменьшавшего выраженность энтероцитопении, на уровень эндотоксина в портальной крови (рис. 3) и на выраженность индиканурии (рис. 4) у крыс на фоне воздействия ЦФ. Различия влияния NaHCO_3 и HCl на уровень продукта обезвреживания аммиака, мочевины, в портальной крови (рис. 2) могло быть обусловлено переходом в щелочной среде аммиака

в свободную форму NH_3 , легко диффундирующую сквозь биомембраны [14], в то время как в кислой среде аммиак был представлен в ионизированной форме NH_4^+ , плохо преодолевающей энтерогематический барьер.

Таким образом, при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии предупреждение осложняющих ее гастростаза или цитостатического повреждения тонкой кишки не устраняет острую кишечную эндотоксемию. При разработке мер профилактики осложнений миелоабляционной цитостатической терапии целесообразно оценить эффективность введения в желудок NaHCO_3 в сочетании со средствами подавления вегетации толстокишечной микрофлоры. Эти меры могут быть дополнены энтеральной детоксикацией (энтеросорбцией, кишечным лаважем) с целью удаления эндогенных токсикантов из мест их образования [15].

ВЫВОДЫ

Внутривенное введение крысам циклофосфамида в миелоабляционной дозе ведет к желудочно-кишечному стазу, цитостатическому повреждению слизистой оболочки тонкой кишки и формированию острой кишечной эндотоксемии смешанного типа. Преобладающим механизмом острой кишечной эндотоксемии при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии является интенсификация поступления в кровь продуктов жизнедеятельности микрофлоры слепой кишки. При миелоабляционном воздействии циклофосфамида на крыс профилактика гастростаза введением в желудок слабых растворов гидрокарбоната натрия или соляной кислоты не предотвращает формирование острой кишечной эндотоксемии. При миелоабляционном воздействии циклофосфамида на крыс профилактика энтероцитопении введением в желудок слабого раствора гидрокарбоната натрия не предотвращает формирование острой кишечной эндотоксемии. При разработке мер профилактики желудочно-кишечной токсичности циклофосфамида при миелоабляционной цитостатической терапии перспективна апробация гидрокарбоната натрия в сочетании со средствами энтеральной детоксикации и подавления вегетации толстокишечной микрофлоры.

Литература

1. Вакуненко О. А., Ивницкий Ю. Ю., Гайкова О. Н., Козлов А. А., Шефер Т. В. Влияние гидрокарбоната натрия на формирование гастростаза у крыс при моделировании миелоабляционной химиотерапии циклофосфаном. Медицина экстремальных ситуаций. 2023; (2): 98–104.
2. Lallès J-P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition. *Nutrit Rev.* 2019; 77 (10): 710–24.
3. Sine JP. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the gut mucosal cells of various mammal species: distribution along the intestine and molecular forms. *Compar Biochem Physiol. C Comp Pharmacol Toxicol.* 1988; 91 (2): 597–602.
4. Dawson ME. A wealth of options. Choosing an LAL test method. Associates of Cape Cod, Inc., Woods Hole, Massachusetts. LAL Update. 1995; 13 (3): 1–6.
5. Мартынов В. Л., Семенов 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.
6. Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. 3-е изд. М.: Медгиз, 1953; 746 с.
7. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Prentice-Hall/Pearson: Upper Saddle River, 2010; 944 p.
8. Ивницкий Ю. Ю., Шефер Т. В., Тяптин А. А., Рейнюк В. Л. Изменения химического состава крови и головного мозга крыс при моделировании миелоабляционного режима применения циклофосфана. *Токсикол. вестник.* 2019; 156 (3): 13–18.
9. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
10. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II – contemporary contextual research. *Gut Pathog.* 2013; 5 (1): 3.
11. Heda R, Toro F, Tombazzi CR. Physiology, pepsin. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537005/>.
12. Visnovsky P. The effect of cyclophosphamide and methotrexate on gastric emptying and secretion in rats. *Bratisl Lek Listy.* 1992; 93 (2): 90–2.
13. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.
14. Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metab Brain Dis.* 2014; 29 (4): 901–11.
15. Хубутя М. Ш., Кабанова С. А., Гольдфарб Ю. С., Маткевич В. А., Богопольский П. М., Бадалян А. В.. Прогноз развития клинической токсикологии в России. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2016; (3): 26–31.

References

1. Vakunenkov OA, Ivitsky JJ, Gaykova ON, Kozlov AA, Schäfer TV. Effect of sodium bicarbonate on the development of gastric stasis in the rat model of myeloablative chemotherapy with cyclophosphamide. *Extreme Medicine.* 2023; (2): 91–7.
2. Lallès J-P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition. *Nutrit Rev.* 2019; 77 (10): 710–24.
3. Sine JP. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the gut mucosal cells of various mammal species: distribution along the intestine and molecular forms. *Compar Biochem Physiol. C Comp Pharmacol Toxicol.* 1988; 91 (2): 597–602.
4. Dawson ME. A wealth of options. Choosing an LAL test method. Associates of Cape Cod, Inc., Woods Hole, Massachusetts. LAL Update. 1995; 13 (3): 1–6.
5. Martynov VL, Semenov AG, Tulupov AA, Chesnokov AA, Kurilov VA, Kazarina NV. Urine indican and hydrogen breath test as methods of screening diagnosis of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Med. Almanakh.* 2017; 2 (47): 117–21. Russian.
6. Balakhovskiy SD, Balakhovskiy IS. *Methods of chemical blood analysis*. 3-rd ed. Moscow.: Medgiz, 1953; 746 p. Russian.
7. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Prentice-Hall/Pearson: Upper Saddle River, 2010; 944 p.
8. Ivitsky JuJu, Schäfer TV, Tyaptn AA, Rejniuk VL. Changes in the chemical composition of the blood and brain of rats under the conditions of modeling the myeloablation regimen of cyclophosphamide administration. *Toxicologicheskii vestnik.* 2019; 156 (3): 13–8. Russian.
9. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
10. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II – contemporary contextual research. *Gut Pathog.* 2013; 5 (1): 3.
11. Heda R, Toro F, Tombazzi CR. Physiology, pepsin. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537005/>.
12. Visnovsky P. The effect of cyclophosphamide and methotrexate on gastric emptying and secretion in rats. *Bratisl Lek Listy.* 1992; 93 (2): 90–2.
13. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.
14. Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metab Brain Dis.* 2014; 29 (4): 901–11.
15. Khubutiya MSh, Kabanova SA, Goldfarb YuS, Matkevich VA, Bogopolskiy PM, Badalyan AV. Prognosis of the development of clinical toxicology in Russia. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch».* 2016; (3): 26–31. Russian.