

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УГЛЕРОДНОГО ФОРМОВАННОГО СОРБЕНТА ВНИИТУ-1 В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. Т. Долгих¹, Л. Г. Пьянова², С. В. Баринов¹, В. А. Лихолобов²,
Т. И. Долгих¹, Е. И. Рябчикова³, Д. В. Корнеев⁴

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, д.12

² Институт проблем переработки углеводов СО РАН, Омск, Россия
Россия, 644040, Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Россия, 630000, Новосибирск, проспект Лаврентьева, д. 8

⁴ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, Россия
Россия, 630559, р. п. Кольцово, Новосибирский район, Новосибирская область

Efficacy of the Molded Carbon Sorbent VNIITU-1 Used in Obstetric Practice

V. T. Dolgikh¹, L. G. Pyanova², S. V. Barinov¹, V. A. Likholobov²,
T. I. Dolgikh¹, E. I. Ryabchikova³, D. V. Korneev⁴

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia
12, Lenin St., Omsk 644099, Russia

² Institute of Carbon Processing Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Omsk, Russia
54, Neftezavodskaya St., Omsk 644040, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russia
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630000, Russia
8, Lavrentyev Prospect, Novosibirsk 630000, Russia

⁴ Vector State Research Center of Virology and Biotechnology, Novosibirsk Region, Russia
Koltsovo, Novosibirsk District, Novosibirsk Region 630559, Russia

Цель – разработать технологию получения формованного сорбента ВНИИТУ-1, исследовать его физико-химические и медико-биологические свойства и оценить эффективности использования для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве. **Материалы и методы.** Создан формованный сорбент ВНИИТУ-1 из углеродного пористого материала, полученного на основе нанодисперсного углерода путем смешения со связующим веществом, экструзией смеси, сушкой экструдата в инертной среде, термообработкой и активацией водяным паром, с последующей отмывкой в дистиллированной воде и сушкой (ТУ 9398-043-71069834-2013). Формованный сорбент ВНИИТУ-1 апирогенен, не токсичен (заключение по результатам токсикологических испытаний № 1998.013.Р от 14.08.2013 г., заключение об оценке результатов технических испытаний № 12.404 ОРТИ/2013 от 26.08.2013 г.), предназначен для однократного применения, стерилен, помещен в капроновый сетчатый контейнер с нитью для последующего удаления и используется для лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у родильниц инфекционного риска – острого неспецифического послеродового эндометрита. Обследовано и пролечено 52 родильницы высокого инфекционного риска, которые были разделены на 2 группы: основная ($n=37$) и группа сравнения ($n=15$). Родильницам основной группы в полость матки в послеродовом периоде для профилактики инфекционных осложнений вводился гемосорбент ВНИИТУ-1 в виде пористого углеродного аппликатора одновременно с проведением традиционной антибиотикотерапии. Родильницы группы сравнения получали только традиционную антибактериальную профилактику. В аспирате из полости матки определяли содержание ПЛ-1β и ПЛ-6, его микробный профиль и характер роста микроорганизмов на питательных средах. Обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «СТАТИСТИКА-6.1» и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». Использованы методы описательной и вариационной статистики. Данные представлены как Me (LQ; HQ), сравнение двух зависимых переменных (до и после лечения) проводили с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. **Результаты.** Установлено, что формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 обладает выраженными антибактериальными свойствами по отношению к *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.galactiae*. Исследование смывов с поверхности сорбента после его извлечения из полости матки с помощью просвечивающего электронного микроскопа выявило клетки слущенного эпителия, лейкоциты, макрофаги и микроорганизмы, что обуславливает способность сорбента элиминировать не только растворимые токсины, но и микроорганизмы, а также разрушающиеся клеточные элементы. **Заключение.** Предложенный способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИ-

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. **Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1, антибактериальные свойства сорбента, провоспалительные цитокины.

Objective: to develop a technology for obtaining the molded sorbent VNIITU-1, to study its physicochemical and biomedical properties, and to evaluate its efficacy in preventing and treating pyoinflammatory complications in obstetrics. **Materials and methods.** The molded sorbent VNIITU-1 was designed from the carbon porous material based on nanodispersed carbon by mixing with a vehicle, extruding the mixture, drying the extrudate in an inert atmosphere, thermally treating and activating by steam, followed by washing with distilled water and drying (TU 9398-043-71069834-2013). The molded sorbent VNIITU-1 is apyrogenic and nontoxic (Toxicity Study Conclusion No. 1998.013.P dated 14.08.2013; Engineering Testing Assessment No. 12.404 ORTI/2013 dated 26.08.2013), it is destined for single administration, sterile, placed in a removable thread capron mesh container, and used to treat and prevent pyoseptic complications in puerperas at risk for infection, such as acute nonspecific postpartum endometritis. A total of 52 puerperas were examined and treated. They had been divided into 2 groups: a study group ($n=37$) and a comparison group ($n=15$). In the study group, the hemosorbent VNIITU-1 as a porous carbon applicator was postpartum inserted into the uterine cavity, by concurrently performing traditional antibiotic therapy to prevent infectious complications. The comparison group received only traditional antibiotic therapy. The uterine cavity aspirate was examined for IL-1 β and IL-6 levels, its microbial profile, and microbial growth patterns in culture media. The data were processed using a package of applied STATISTICA-6.1 programs and standard mathematical tables in Microsoft Excel. Descriptive and variation statistical methods were applied. The data were presented as Me [low quartile-high quartile (LQ-HQ)]; two pre- and posttreatment dependent variables were compared using the Wilcoxon and Mann-Whitney tests. **Results.** The molded carbon sorbent VNIITU-1 was found to have pronounced antibacterial activity against *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli* and *S.agalactiae*. Examination of lavages from the surface of the sorbent after its removal from the uterine cavity, by using a transmission electron microscope, revealed cast-off epithelial cells, leukocytes, macrophages, and microorganisms, which determines the capacity of the sorbent to eliminate not only soluble toxins, but also microorganisms and disintegrating cell elements. **Conclusion.** The proposed procedure to prevent postpartum endometritis in puerperas at risk for infection via insertion of the porous carbon applicator VNIITU-1 into the uterine cavity is more effective than the traditional approach and it can improve treatment results, by completely eliminating pathogens from the uterus and by reducing the level of local proinflammatory cytokines. **Key words:** postpartum endometritis, molded carbon sorbent VNIITU-1, antibacterial properties, proinflammatory cytokines.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-60-71

Введение

Послеродовой эндометрит (ПЭ) является одной из причин развития генерализованных форм инфекционного процесса, обуславливающих материнскую смертность [1, 2]. У женщин с высоким риском развития инфекций число случаев ПЭ после самостоятельных родов достигает 25%, а после кесарева сечения — 80%. Широкое применение антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии не решает проблему септических осложнений пуэрперии: частота развития ПЭ в настоящее время не снижается [3–5]. Это обусловлено негативным влиянием широкого применения антибиотиков и антибактериальных препаратов, влияющих на микробиоценоз организма и приводящих к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Очевидно, разработка новых подходов и препаратов для лечения и профилактики ПЭ, отличающихся по механизму действия от антибиотиков и обладающих высокой антимикробной активностью, является актуальной задачей.

В настоящее время одним из приоритетных направлений медицины является сорбционная терапия, в частности аппликационная сорбция [6, 7]. Особый интерес представляют собой углеродные сорбенты, обладающие высокой биосовместимостью углерода, а также наличием у них развитой структуры с регулируемыми размерами пор, что обуславливает их высокую адсорбционную способность по отношению к токсичным веществам [8]. В Институте проблем переработки углеводородов СО РАН разработана концепция матричного

Introduction

Postpartum endometritis (PE) is one of the causes of the generalized infection stipulating the maternal mortality [1, 2]. In women with a high risk of infection the PE incidence is reached 25% after the vaginal delivery and 80% after cesarean section. The use of antibiotic prophylaxis and therapy does not solve the problem of septic complications: incidence of PE is not reduced [3–5]. This is due to the negative impact of antibiotics and antibacterial drugs effecting body microbiocenosis and leading to the emergence of antibiotic-resistant strains. Evidently, the development of new approaches and drugs for PE treatment and prevention that are differed from antibiotics by mechanism of action and provided high antimicrobial activity is an urgent task.

Currently, sorption therapy is one of the priorities in medicine, in particular, application-sorption therapy [6, 7]. Carbon sorbents are a subject of a special interest having high carbon biocompatibility and well-developed structure with a pore-controlled sizes stipulating their high adsorption capacity towards the toxic substances [8]. The concept of matrix synthesis of carbon-carbon materials based on pyrolytic black carbon granule compaction followed by steam-gas treatment was developed at the Institute of Hydrocarbons Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. The external surface of the carbon-carbon materials was covered by pyrolytic carbon, which is chemically inert, non-toxic and biocompatible. These properties became crucial for producing of granulated carbon sorbents for medicine. Nowadays, sterile

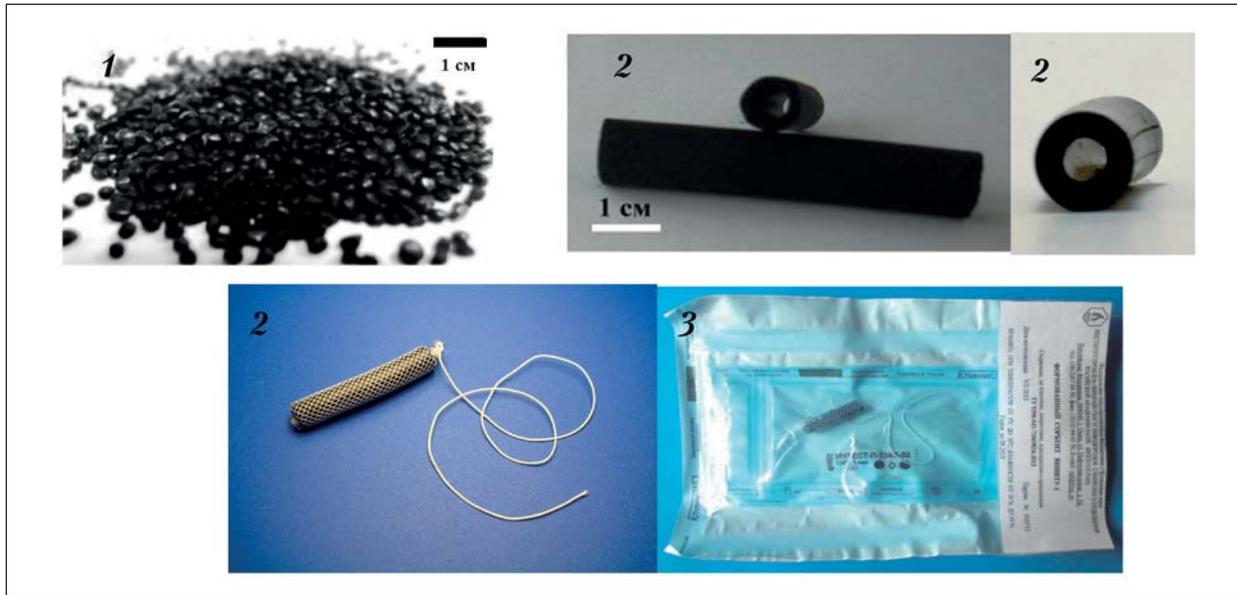


Рис. 1. Образцы гранулированного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1.

Fig. 1. Samples of granulated carbon hemosorbent VNIITU-1.

Note (примечание): 1 – molded sorbent VNIITU-1 – формованный сорбент ВНИИТУ-1; 2 – appearance without packaging – внешний вид без упаковки; 3 – in a sterile package – в стерильной форме.

синтеза углерод-углеродных материалов, основанная на пиролитическом уплотнении гранул технического углерода с дальнейшей парогазовой обработкой. Внешняя поверхность углерод-углеродных материалов данного типа покрыта пироуглеродом, который является химически инертным, нетоксичным и биосовместимым материалом. Эти свойства пироуглерода определили создание гранулированных углеродных сорбентов для медицины. В настоящее время в Институте проблем переработки углеводов СО РАН разработан и широко используется стерильный углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1 в физиологическом растворе [9, 10]. В акушерской и гинекологической практике используют сорбенты в виде гранул, которые помещают в мембранные контейнеры, в частности ВНИИТУ-1 (патент РФ № 2516878 от 09.04.2013).

Цель исследования – разработать технологию получения формованного сорбента ВНИИТУ-1, исследовать его физико-химические и медико-биологические свойства и оценить эффективности использования для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве.

Материал и методы

На первом этапе был создан формованный сорбент ВНИИТУ-1 из углеродного пористого материала, полученного на основе нанодисперсного углерода путем смешения со связующим веществом, экструзией смеси, сушкой экструдата в инертной среде, термообработкой и активацией водяным паром, с последующей отмывкой в дистиллированной воде и сушкой (ТУ 9398-043-71069834-2013) [11]. Формованный углеродный сорбент – цилиндры черного цвета диаметром 8–10 мм с внутренним каналом 3–4 мм, длиной от 40 до 65 мм (рис. 1). Сорбент обладает развитой мезопористой структурой с удельной площадью поверхности по адсорбции азота 220–320 м²/г, массовая доля золы не более 0,3%, массовая

carbon hemosorbent VNIITU-1 in saline solution elaborated at the Institute of Hydrocarbon Processing has been widely used [9, 10]. The granulated sorbent, in particular VNIITU-1 placed in the special membrane containers (Patent RF № 2516878 dated 09.04.2013), is successfully exploited in obstetric and gynecological practice.

Objective: To develop the technology for producing a molded sorbent VNIITU-1, investigate its physicochemical and biomedical properties and evaluate the efficacy of its application for prevention and treatment of pyoinflammatory complications in obstetrics.

Materials and Methods

Molded sorbent VNIITU-1 was made of the porous carbon material derived from nano-dispersed carbon by blending with an adhesive agent, mixture extruding, inert extrudate drying, heat treatment and steam activation followed by washing in distilled water and drying (TU 9398-043 -71069834-2013) [11]. Molded sorbent VNIITU-1 is the black cylinders in Ø8–10 mm with the internal channel Ø3–4 mm, and 40–65 mm length (Fig. 1). The sorbent has a developed meso-porous structure with a specific surface area by nitrogen adsorption 220–320 м²/g, ash concentration is not more than 0.3%, mass fraction of total sulfur content is not exceeded 0.3%, the crushing strength is not less than 20 kgf/cm², pH 6.0–8.0. Sorbent is sterile, autoclaved at T134°C under the pressure of 2 atm. for 45 min.

Molded sorbent VNIITU-1 is pyrogen-free and non-toxic (as per conclusion on the results of toxicological tests № 1998.013.P dated 08/14/2013; and as per conclusion on the results of technical tests № 12.404 ORTI / 2013 dated 08/26/2013) for single use only, sterile, packed in a nylon mesh container with a thread for its further removal and is used for the treatment and prevention of septic complications in new mothers under the risk of acute non-specific postpartum endometritis.

The morphology and topography of the carbon sorbent surface was investigated by scanning electron microscopy using JSM-6460LV «JEOL» electron microscope; a method of low-temperature nitrogen adsorption was implemented to study the sorbent

доля общей серы не более 0,3%, прочность на раздавливание не менее 20 кгс/см², рН 6,0–8,0. Сорбент стерилен, подвергнут паровой стерилизации при 134°C и давлении 2 атм. в течение 45 мин.

Формованный сорбент ВНИИТУ-1 апирогенен, нетоксичен (заключение по результатам токсикологических испытаний № 1998.013.Р от 14.08.2013 г., заключение об оценке результатов технических испытаний № 12.404 ОРТИ/2013 от 26.08.2013 г.), предназначен для однократного применения, стерилен, помещен в капроновый сетчатый контейнер с нитью и используется для лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у родильниц инфекционного риска — остро го неспецифического послеродового эндометрита.

Морфологию и рельеф поверхности углеродного сорбента исследовали методом растровой электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа JSM-6460LV «JEOL», для изучения его текстурных характеристик применяли метод низкотемпературной адсорбции азота. Изотермы адсорбции-десорбции азота (Тадс.=77,4К) получали на приборе Gemini-2380 «Micromeritics». Рентгеновским микроанализом изучен элементный состав сорбента на его определенных участках, используя электронный микроскоп JSM-6460LV «JEOL». Качественный состав функциональных групп образца определяли инфракрасной спектроскопией. ИК-спектры пропускания регистрировали на спектрометре NICOLET-5700 «Thermo Fisher Scientific». Представленные спектры обрабатывали в программном пакете «ORIGIN» для коррекции базовой линии и сглаживания фоновых флуктуаций.

Микробиологические испытания «in vitro» по оценке антибактериальных свойств углеродного сорбента по отношению к патогенной микрофлоре проводили в ЦНИЛ Омского государственного медицинского университета, согласно разработанной методике [12]. В качестве условно-патогенной и патогенной микрофлоры были выбраны следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, а также смесь культур 1 (*S.aureus* и *E.coli*) и смесь культур 2 (*S.aureus* и *P.aeruginosa*). Выбранные культуры — клинические штаммы, выделенные от больных. Идентификацию бактерий проводили с помощью тест-систем производства PLIVA — Lachema Diagnostica (Чехия) и компьютерной программы «МИКРОБ Автомат». Предварительно тест-микроорганизмы исследовали на чувствительность к современным антибиотикам.

В исследование включено 52 родильницы высокого инфекционного риска, которые были разделены на 2 группы: основную ($n=37$) и группу сравнения ($n=15$). Родильницам основной группы в полость матки в послеродовом периоде для профилактики инфекционных осложнений вводили гемосорбент ВНИИТУ-1 в виде пористого углеродного аппликатора (одна из фаз клинического испытания) одновременно с традиционной антибиотикотерапией. Родильницы группы сравнения получали только традиционную антибактериальную профилактику.

Внутриматочное применение «Формованного сорбента ВНИИТУ-1» в качестве местного аппликационного средства одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол заседания №51 от 10.10.12 г.). Санацию полости матки у родильниц с инфекционным риском осуществляли путем помещения в нее формованного сорбента ВНИИТУ-1 в капроновом контейнере с прикрепленной нитью для последующего извлечения через 24 часа (помещая контейнер однократно, дважды или трижды до полного отсутствия роста патогенной микрофлоры).

Далее проводили микробиологический анализ аспирата из полости матки, взятого в стерильных условиях, в лаборатории Омской областной клинической больницы на микрофлору. Забор материала осуществляли в асептических условиях, используя стерильные проводники в виде силиконовой трубки, исключающие возможность загрязнения пробы вагиналь-

textural characteristics. Nitrogen adsorption-desorption isotherms (Тадс.=77.4К) was obtained by means of Gemini-2380 «Micromeritics». Sorbent element composition at its definite sites was explored by X-ray microanalysis using JSM-6460LV «JEOL» electron microscope. The qualitative composition of the sample functional groups was determined by infrared spectroscopy. IR-transmission spectra were recorded by NICOLET-5700 «Thermo Fisher Scientific» spectrometer. The spectra obtained were treated by software package «ORIGIN» for baseline correction and background fluctuation smoothing.

Microbiological tests «in vitro» for assessment of carbon sorbent antibacterial properties towards to the pathogenic microflora were carried out in Central Research Laboratory of the Omsk State Medical University according to the developed technique [12]. As opportunistic and pathogenic microorganisms the following microorganisms were selected: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, as well as the mixture of cultures 1 (*S.aureus* and *E.coli*) and the mixture of cultures 2 (*S.aureus* and *P.aeruginosa*). The cultures selected were the clinical strains isolated from the patients. The bacteria identification was performed by applying the test systems PLIVA — Lachema Diagnostica (the Czech Republic) and a computer program «MICROB Avtomat». Pre-test microorganisms were examined for sensitivity to modern antibiotics.

Fifty two puerperants with high infectious risk divided into 2 groups were examined and treated: a main group ($n=37$) and a comparison (control) group ($n=15$). VNIITU-1, as a porous carbon applicator, combined with a convenient antibiotic therapy was inserted into the uterine cavity in postpartum period to prevent the infectious complications in patients in group I (this study represents one of the phases of clinical trials). Patients from the comparison group were treated by traditional antibacterial preventive therapy only.

Intrauterine usage of «molded sorbent VNIITU-1» as an applicator was approved by the Ethics Committee of the Omsk State Medical University (Protocol № 51 dated 10/10/12). Sanation of the uterine cavity in postpartum women under a risk of infection was carried out by intrauterine insertion of a molded sorbent VNIITU-1 in a nylon container with a thread for further removal in 24 hours (placing the container once, twice or three times till a full stop of pathogenic microflora growth).

The microbiological analysis of the intrauterine aspirate was carried out in the laboratory of the Omsk Regional Clinical Hospital. The sampling was performed in aseptic conditions using sterile silicone guides to avoid the possibility of sample contamination by cervical and vaginal microflora. Bacteria identification was performed with the aid of test systems and computer program «MICROB Avtomat». The levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β ; IL-6) were determined in the aspirate before sorption and after preventive therapy by ELISA exploiting «Multiscan EX» photometer and Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 kits (LLC «Protein contour», Saint-Petersburg).

Sorbent surface investigation by atomic force microscopy (AFM) was performed by Solver P47Bio («NT-MDT», Russia) in the tapping mode. NSG 30 («NT-MDT», Russia) probes with the tip radius of 10 nm were applied. Immediately after removal from the uterus the sorbent was placed into 10% formalin phosphate solution, pH 7.2–7.4. All reagents were from «Sigma» (USA). Before studies the sorbent was air-dried at the ambient conditions and subjected to mechanical destruction, and then the fragments were fixed on the glass slide surface using cyanoacrylate cement. These studies were performed at the National Research Center for Virology and Biotechnology «Vector».

Samples for investigation using TEM with high resolution were a suspension obtained by flushing the aspirate from the carbon sorbent surface. The suspension was precipitated by centrifugation for 5 min. at 3000 r/min. The precipitate was fixed with 4% paraformaldehyde, contrasted by 1% osmic acid and dehydrated by the standard method. The samples were embed-

ной и цервикальной микрофлорой. Идентификацию бактерий проводили с помощью тест-систем и компьютерной программы «МИКРОБ Автомат». В аспирате больных до сорбции и после профилактики определялся уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β ; IL-6) методом иммуноферментного анализа на фотометре «Multiscan EX» с использованием наборов реагентов Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Исследование поверхности сорбента методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) проводили на приборе Solver P47Bio («NT-MDT», Россия) в полуконтактном режиме. Использовали зонды марки NSG 30 («NT-MDT», Россия), имеющие радиус острия 10 нм. Для исследования сорбент сразу после извлечения из полости матки переносили в 10% р-р формалина на фосфатном буферном растворе, pH 7,2–7,4. Использовали реактивы производства «Sigma» (США). Перед исследованиями сорбент высушивали на воздухе при комнатных условиях и подвергали механическому разрушению, после чего фиксировали полученные фрагменты на поверхности предметного стекла при помощи цианоакрилатного клея. Данные исследования проводили в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор».

Образцы для исследований методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения представляли собой суспензию, полученную путем смыва с углеродного сорбента, адсорбированного аспирата из полости матки. Суспензию осаждали путем центрифугирования в течение 5 мин. при 3000 об/мин. Осадок фиксировали 4% раствором параформальдегида и контрастировали 1% раствором осмиевой кислоты и обезжовивали стандартным методом. Образцы заключали в смесь эпон-аралдит, получали твердые блоки, с которых готовили ультратонкие срезы и изучали их в просвечивающем электронном микроскопе Jem 1400 «JEOL» (Япония). Фотосъемку производили с помощью камеры бокового ввода Veleta «SIS» (Германия). Данное исследование проведено в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Обработка данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA-6.1» и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». При анализе результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. Данные представлены как Me (LQ; HQ), где Me – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль. Сравнение двух зависимых переменных (до и после лечения) проводили с помощью критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Нулевой считали гипотезу о совпадении медианных значений двух независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На электронно-микроскопических снимках изображена поверхность углеродных сорбентов ВНИИТУ-1 гранулированного и формованного сорбентов (рис. 2). Видно, что поверхность формованного сорбента более сглажена по сравнению с гранулированной формой, что объясняется различной технологией изготовления материалов.

Анализ элементов на поверхности и в составе образцов показал, что сорбенты не различаются по распределению элементов на поверхности. Так, в образцах гранулированного гемосорбента ВНИИТУ-1 содержание углерода составило $96,85\pm 0,31\%$ (масс.), а кислорода – $3,18\pm 0,22\%$ (масс.). Для образцов формованного сорбента содержание углерода составило $96,85\pm 0,31\%$ (масс.), кислорода – $2,97\pm 0,08\%$ (масс.).

ded in epone-araldite mixture to obtain the solid blocks from which the ultra-thin sections were prepared and examined using the transmission electron microscope Jem 1400 «JEOL» (Japan). Images were acquired by the side camera Veleta «SIS» (Germany). The study was conducted at the Institute of Chemical Biology and Fundamental, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Data processing was carried out using «STATISTIKA-6.1» software and the standard mathematical tables «Microsoft Excel». The methods of descriptive and variation statistics were applied. Data were presented as Me (LQ; HQ), where Me – median, LQ is a low (25th) quartile, HQ is an upper (75th) quartile. Wilcoxon and Mann Whitney criteria were exploited to compare two dependent variables (before and after treatment). The hypothesis about the median values coincidence of two independent samples was considered as a zero hypothesis. The critical level of significance in statistical hypotheses test was $p=0.05$.

Results and Discussion

At the electron microscopic images the surface of carbon granulated and molded sorbents VNIITU 1 is demonstrated (Fig. 2). It is evident that the surface of the molded sorbent is smoother in comparison with the granulated form due to distinct technology for material manufacturing.

Analysis of the elements on the surface and in the composition of the samples showed that the sorbents do not differ in distribution of their surface elements. Thus, carbon content in granular hemosorbent VNIITU-1 was $96.85\pm 0.31\%$ (wt.), oxygen – $3.18\pm 0.22\%$ (wt.). For molded sorbent the carbon ratio was $96.85\pm 0.31\%$ (wt.), oxygen – $2.97\pm 0.08\%$ (wt.).

IR spectroscopic analysis revealed no significant differences in the composition of the functional groups on the surface between the granulated and molded sorbents (Fig. 3). IR spectra revealed fluctuation of absorption bands (a.b.), which is typical for C-O bonds in lactones and esters ($1200\text{--}1225\text{ cm}^{-1}$), as well as in phenolic and alcoholic structures ($1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$). C=C bonds in polyaromatic systems are clearly displayed in a.b. spectra ($1550\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$). C=O (1728 cm^{-1}) valent vibrations and a.b. at $970\text{--}995\text{ cm}^{-1}$ are additionally recorded in IR spectra. Recent a.b. may correspond to the out-of-plane deformation vibrations of C=C-H in the structural fragments RCH=HCR и RCH=HC-OR in transconfiguration. Low-intensity a.b. at 1445 and 1385 cm^{-1} are also observed, which may correspond to CO₃²⁻ ions arising in case of contact the sorbent surface with atmospheric oxygen.

According to the microbiological test «*in vitro*» results, the granulated and molded sorbents possess antibacterial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms. While studying the sorbent efficiency in respect to the test microorganisms, the following was found: firstly, a gradual descent in gram-positive bacteria growth *S.aureus* (after 6 hours of exposure) was observed during the contact with the mixture 1 (*E.coli* and *S.aureus*); secondly, a slight reduction of *P.aeruginosa* colonies growth after 6 hours of exposure was marked in contact with the mixture 2 (*P.aeruginosa* and *S.aureus*); and, thirdly, «a poor growth» of pathogens in mixtures 1 and 2 after 24 hours of exposure was recorded.

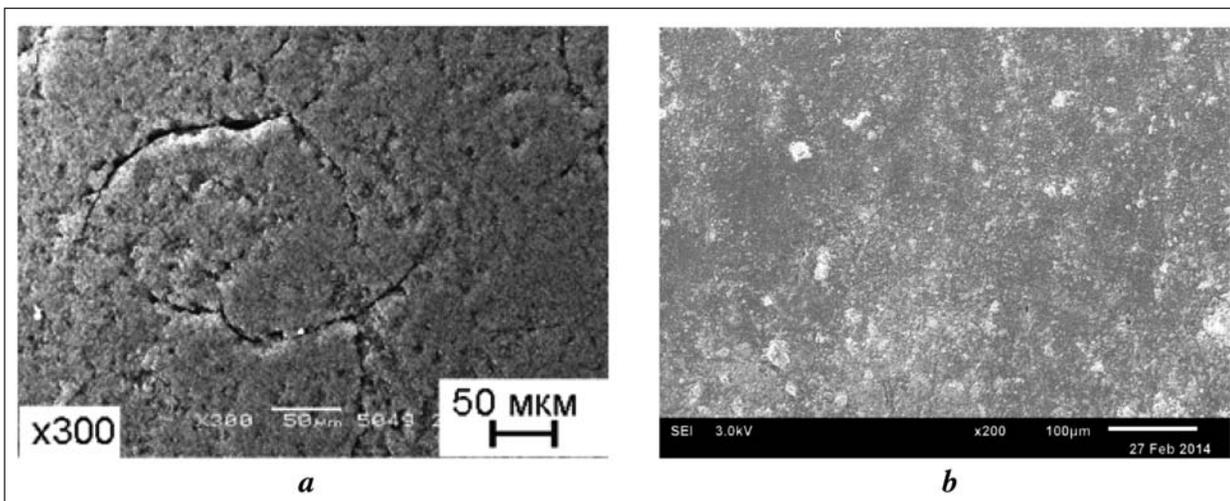


Рис. 2. Электронно-микроскопические изображения участков поверхности углеродного материала гранулированного сорбента ВНИИТУ-1 при увеличении 300 (а) и формованного сорбента ВНИИТУ-1 при увеличении 200 (б).

Fig. 2. Electron microscopic images of VNIITU-1 carbon granular sorbent surface in magnification $\times 300$ (a) and molded sorbent VNIITU-1 in magnification $\times 200$ (b).

ИК-спектроскопический анализ не выявил значимых различий в составе функциональных групп на поверхности между исследуемыми гранулированным и формованным сорбентами (рис. 3). В ИК-спектрах материалов проявляются колебания полос поглощения (п.п.), характерные для С-О связей в лактонах и эфирах (область $1200\text{--}1225\text{ см}^{-1}$), а также фенольных и спиртовых структурах (область $1000\text{--}1200\text{ см}^{-1}$). Отчетливо в спектрах проявляются п.п. связи С=С в полиароматических системах ($1550\text{--}1590\text{ см}^{-1}$). Дополнительно в ИК-спектрах регистрируются валентные колебания группы С=О (1728 см^{-1}) и п.п. при $970\text{--}995\text{ см}^{-1}$. Последние п.п. могут соответствовать внеплоскостным деформационным колебаниям связей С=C-H в структурных фрагментах RCH=HCR и RCH=HC-OR в транс-конфигурации. Также наблюдаются малоинтенсивные п.п. при 1445 и 1385 см^{-1} , которые могут соответствовать ионам CO_3^{2-} , возникающим при контакте поверхности сорбента с кислородом воздуха.

Согласно результатам микробиологических испытаний «*in vitro*», гранулированный и формованный сорбенты обладают антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При изучении эффективности сорбентов по отношению к тест-микроорганизмам установлено следующее: во-первых, при контакте со смесью культур 1 (*E.coli* и *S.aureus*) наблюдается постепенное снижение роста колоний грамположительных бактерий *S.aureus* (по истечении 6 часов после контакта); во-вторых, при контакте со смесью культур 2 (*P.aeruginosa* и *S.aureus*) отмечается небольшое снижение роста колоний для *P.aeruginosa* по истечении 6 часов после контакта; в-третьих, «скудный рост» патогенной микрофлоры для смесей культур 1 и 2 по истечении 24 часов после контакта.

При исследовании аспириатов из полости матки до начала профилактической терапии были выделены

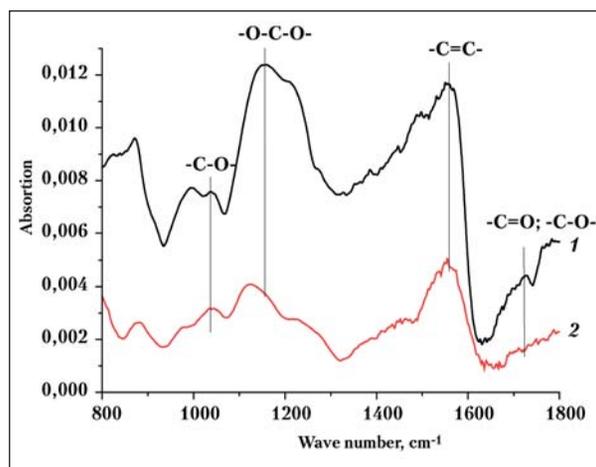


Рис. 3. ИК-спектры гранулированного образца (1) и формованного сорбента (2).

Fig. 3. IR spectra of granulated (1) and molded sorbents (2).
Note (примечание): absorption — поглощение; wave number, cm^{-1} — волновое число, cm^{-1} .

While investigation of aspirates from the uterus before starting the preventive therapy, the following pathogens have been identified: *Ureaplasma urealyticum* in 26.9% postpartum women, *Staphylococcus epidermidis* (a hemolytic strain sensitive to clindamycin, levofloxacin, moxifloxacin, sextafag, and staphylococcal bacteriophage) in 21.2% women, *Enterococcus faecalis* (sensitive to amoxicillin-clavulanate and levofloxacin) in 19.2% puerperants, *E.coli* in 17.3% patients, *Enterococcus faecium* in 9.6% women, *Candida albicans* in 7.7% postpartum women, and *Pseudomonas aeruginosae* in 3.8% patients.

In 86.5% cases a combination of microorganisms has been determined in the aspirate. The most frequent associations were: *Ureaplasma urealyticum* and *Enterococcus*, *Enterococcus* and *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *E.coli*. As per results of the first tests that revealed the massive

следующие возбудители: *Ureaplasma urealyticum* у 26,9% родильниц, *Staphylococcus epidermidis* (гемолитический штамм, чувствительный к клиндамицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, секстафагу, стафилококковому бактериофагу) у 21,2% родильниц, *Enterococcus faecalis* (чувствительный к амоксицилин-клавуланату и левофлоксацину) у 19,2% родильниц, *E.coli* у 17,3% родильниц, *Enterococcus faecium* у 9,6% родильниц, *Candida albicans* у 7,7% родильниц, *Pseudomonas aeruginosae* у 3,8% родильниц.

В 86,5% случаев в посевах аспириата из полости матки имелось сочетание нескольких микроорганизмов. Наиболее часто наблюдались ассоциации: *Ureaplasma urealyticum* и *Enterococcus*, *Enterococcus* и *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *E.coli*. По результатам первичных посевов, в соответствии с полученным заключением и выявлением массивного роста патогенной микрофлоры, родильницы обеих групп были отнесены в группу высокого инфекционного риска. Выявленные патогенные микроорганизмы, очевидно, могут быть причиной нарушения микробиоценоза матки и эндометрия и приводить к развитию агрессивных форм бактериальной инфекции вследствие наличия антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

После извлечения первого сорбента скудный рост микрофлоры на питательных средах был выявлен у 21,6% пациенток, у 43,2% выявлялся умеренный рост возбудителей и у 35,1% женщин сохранился массивный рост. После повторного введения пористого углеродного аппликатора в полость матки родильницам данной подгруппы в контроле посевов роста патогенной микрофлоры выявлено не было в 51,4% случаев, умеренный рост сохранялся у 40,5% женщин и скудный рост отмечен в 8,1%. После третьего извлечения сорбента, введенного в полость матки, у родильниц данной группы в контроле посевов рост патогенной микрофлоры отсутствовал в 100% случаев.

Профилактика и лечение гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний осложняется и тем, что накапливающиеся при воспалении в полости матки провоспалительные цитокины, а также токсины, выделяемые микроорганизмами, нарушают локальный гемостаз, снижают перфузию ткани и вызывают гипоксию ткани, затрудняя регенерацию и эпителизацию эндометрия. В связи с этим, определяли содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) в аспириате из полости матки. Забор материала проводился до начала и после завершения профилактической терапии. Полученные результаты представлены в таблице.

Цитокин IL-1 β за счет конститутивной экспрессии своих рецепторов очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующие в формировании локального воспалительного процесса, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и лейкоциты периферической крови [13]. IL-1 β стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, активирует фагоцитоз [14].

growth of pathogenic organisms women of both groups were considered as groups at a high risk of infection. The pathogens detected have apparently been a course of microbocenosis disturbance in the uterus and endometrium and led to the development of aggressive forms of bacterial infection due to the presence of antibiotic-resistant strains.

After removing the first sorbent from the uterus a poor microflora growth on the nutrient media was detected in 21.6% of patients, a moderate pathogen growth was registered in 43.2% women, and a massive growth was observed in 35.1% of women. After re-insertion of the porous carbon applicator into the uterus of women after childbirth, in this subgroup no growth of pathogenic organisms was identified in 51.4% of cases, moderate growth was maintained in 40.5% of women and poor growth was registered in 8.1% of cases. After the removing of third sorbent applicator in postpartum women from this group the growth of pathogenic microflora was absent in 100% cases.

Prevention and treatment of pyoinflammatory diseases during the postpartum period are complicated by the fact that proinflammatory cytokines are accumulated into the uterus together with toxins which are secreted by microorganisms; these changes alter local hemostasis, reduce tissue perfusion and cause tissue hypoxia hampering the regeneration and epithelialization of the endometrium. Thereby, the levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) were evaluated in aspirate from the uterus. Sampling was provided before and after the preventive therapy. The results of the study are presented in Table.

IL-1 β cytokine due to constitutive expression of its receptors rapidly activates almost all types of cells involved in developing local inflammatory process, including fibroblasts, endothelial, resident macrophages and peripheral blood leukocytes [13]. IL-1 β stimulates and regulates the inflammatory and immune processes, activates T- and B-lymphocytes, induces synthesis of acute phase proteins, and activates phagocytosis [14]. The level of IL-1 β cytokine, a main mediator of the local inflammatory process and acute phase response, was several times higher than the standard values before start-up of preventive treatment. During the traditional antibiotic therapy an average value of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β in aspirate of patients was slightly exceeded the original value. After preventive therapy with a molded sorbent VNIITU-1 its level in the aspirate of patients has dropped down by 2.3 times.

The level of IL-6 in aspirate after treatment with molded sorbent VNIITU-1 is significantly changed in contrast to the comparison group, which can be explained as follows. At the early stage of the pathological process IL-6 induces the proliferation of B-lymphocytes activated by bacterial antigens, intensifies the antibody synthesis and enhances the functional activity of killer T cells. Sorbent action reduces the pathogens amount and accelerates the recovery process of micro-bicenosis in the uterus and endometrium. In conventional therapy the efficacy of

**Влияние формованного сорбента ВНИИТУ-1 на содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 в аспирате из полости матки, Ме (QL; QH).
The impact of the molded sorbent VNIITU-1 on IL-1 β and IL-6 concentration in aspirate from the uterine cavity, ME (QL; QH).**

Parameter	Level of pro-inflammatory cytokine in aspirate, pg/ml			Statistics criteria (significance value, <i>P</i> -value)		
	Before the preventive therapy	Main group (n=37)	Comparison group (n=15)	Wilcoxon		Mann Whitney
				1	2	3
IL-1 β	205.3 (76.8; 333.8)	88.50 (16.1; 160.8)	247.1 (80.4; 259.9)	0.028*	0.105	0.012*
IL-6	367.7 (245.2; 492.2)	334.3 (223.2; 445.4)	362.33 (294.0; 528.1)	0.033*	0.087	0.067

Note (примечание): parameter – показатель; IL-1 β – интерлейкин 1 β ; IL-6 – интерлейкин-6; level of pro-inflammatory cytokine in aspirate, pg/ml – уровень провоспалительного цитокина в аспирате, пг/мл; Before the preventive therapy – до начала профилактической терапии; main group – основная группа; comparison group – группа сравнения; statistics criteria (significance value, *P*-value) – статистические критерии (уровень значимости, *p*-уровень); Wilcoxon – Вилкоксона; Mann Whitney – Манна-Уитни. * – statistically significant *P* value for compared parameters – статистически значимые *P* для сравниваемых параметров (criteria are significant at the level of statistical significance – критерии являются значимыми на уровне статистической значимости, *P*<0.05); 1 – before preventive therapy and after the third application of the sorbent – до профилактической терапии и после 3-го применения сорбента; 2 – before preventive therapy and after the 3rd intake of antibiotics – до профилактической терапии и после 3-го приема антибиотиков; 3 – the main group and the comparison group – основная группа и группа сравнения.

Уровень цитокина ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором местного воспалительного процесса и острофазового ответа на уровне организма, до проведения профилактического лечения в несколько раз превышал нормативные значения. При проведении традиционной антибиотикотерапии среднее значение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в аспирате пациенток несколько превысил исходное значение. После сеансов профилактической терапии с применением формованного сорбента ВНИИТУ-1 его уровень в аспирате больных уменьшился в 2,3 раза.

Уровень ИЛ-6 в аспирате после лечения с использованием формованного сорбента ВНИИТУ-1 значительно изменился в отличие от группы сравнения, что можно объяснить следующим образом. На ранней стадии патологического процесса ИЛ-6 активирует пролиферацию активированных бактериальным антигеном В-лимфоцитов, усиливает синтез антител и усиливает функциональную активность Т-киллеров. Действие сорбента уменьшает количество патогенных микроорганизмов и тем самым ускоряет процесс восстановления микробиотоза матки и эндометрия. При традиционной терапии малая эффективность применяемых препаратов связана с тем, что выявленные патогенные микроорганизмы – агрессивные формы бактериальной инфекции, среди которых были обнаружены антибиотикорезистентные штаммы бактерий.

Предложенный способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. Для понимания механизма действия сорбента было проведено исследование его поверхности после нахождения в полости матки больных мето-

using drugs is low due to the fact that the identified pathogens are aggressive forms of bacterial infection with the antibiotic-resistant strains.

The method proposed for prevention of postpartum endometritis in women at high risk of infection via intrauterine insertion of porous carbon applicator VNIITU-1 is more effective than the traditional approach since it improves the results of treatment by complete elimination of pathogens from the uterus and reduces the rate of local pro-inflammatory cytokines. To understand the mechanism of action the sorbent surface after withdrawal from the uterus was studied by atomic force microscopy. A layer of biomolecules covering the sorbent surface complicated the study making specific «blurring» of the surface relief in the images. The impact of this effect was minimized by means of optimum scan settings. Fig. 4 presents the images of sorbent surface samples removed from the uterine cavity. The data are presented in two-dimensional and three-dimensional formats. The surface images of 5×5 and 10×10 mm represent the most informative ones. In 2D image the relief height is marked by coloration (the scale is in the right of the image); in 3D format the height of the relief is shown on the vertical axis. The external surface relief of the sorbent rod has no differences from the surface internal channels topography of the square cross-section. The depth of relief is 0.2–0.5 μ m, the lateral dimensions of the overhangs are 0.4–1.2 μ m. Protruding elements shape is close to spherical. Small (diameter 10–50 μ m), smooth, free from organic film spots are found on the sorbent surface. Apparently, the rounded relief elements are microorganisms or their fragments.

Thus, investigation of the internal and external (square channels) sorbent rod surfaces by atomic force microscopy revealed the presence of a large number of protruding elements (up to 0.5 microns length) with a shape close to spherical. These objects are apparently microorganisms forming a dense microbial film on the external sur-

New Sorbent

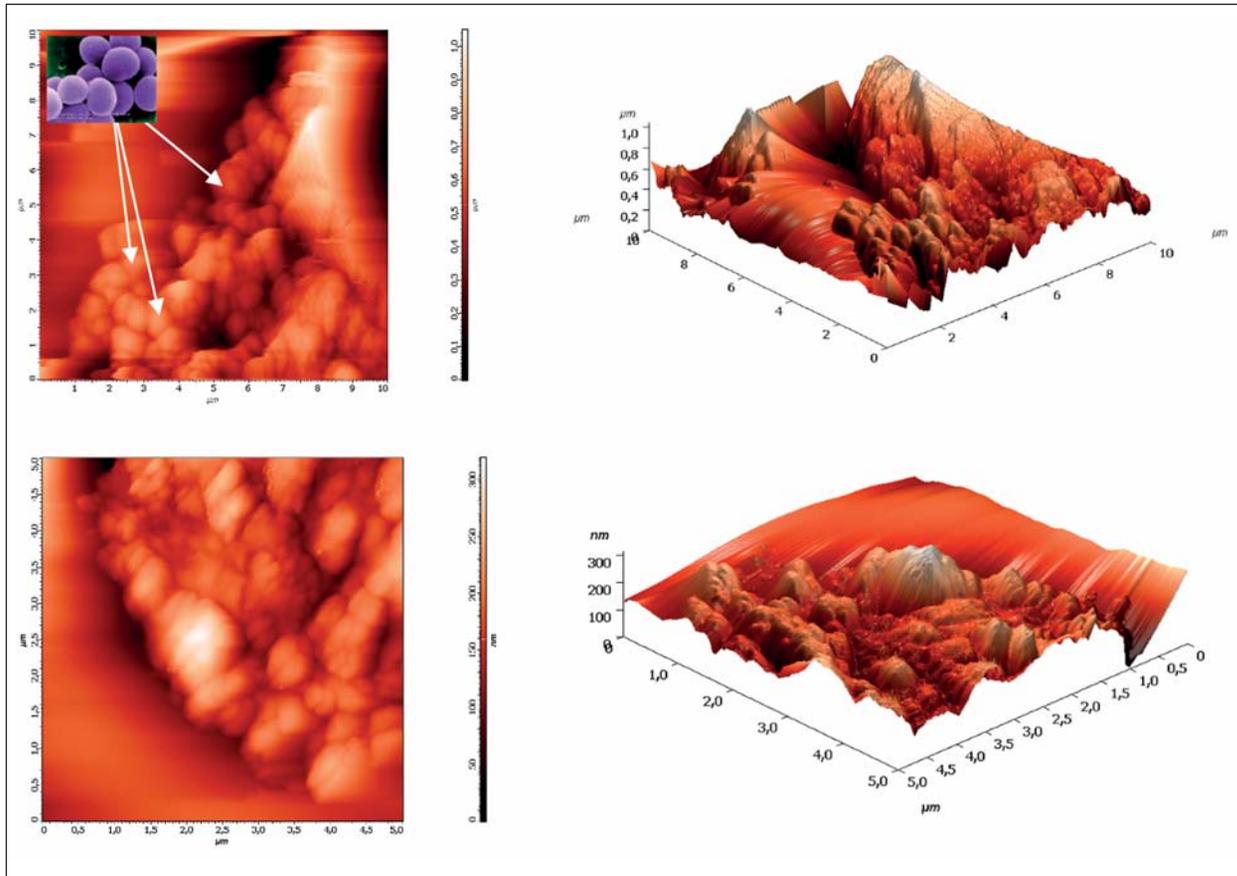


Рис. 4. Снимки поверхности сорбента формованного сорбента ВНИИТУ-1, экспонированного в полости матки больной эндометриозом, полученные методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме.

Fig. 4. Images of VNIITU-1 sorbent surface exposed in the uterus of a patient with endometriosis taken by atomic force microscopy in tapping mode.

Note (примечание): The size of the scan area is 10×10 μm (a top row) and 5×5 μm (a bottom row) — размер области сканирования 10×10 (верхний ряд) и 5×5 μm (нижний ряд). Visible accumulation of the spherical objects (microbial film) on the sorbent surface — видны скопления сферических объектов (микробная пленка) на поверхности сорбента. Image of bacteria on the sorbent surface obtained by light microscopy is in the upper left corner — в левом верхнем углу приведен снимок бактерий на поверхности сорбента, полученный методом световой микроскопии.

дом атомно-силовой микроскопии. Слой биомолекул, покрывавших поверхность сорбента, затруднял данное исследование, внося характерное «размытие» рельефа поверхности на снимках. Влияние данного эффекта удалось минимизировать подбором оптимальных параметров сканирования. На рис. 4 приведены снимки поверхности образцов формованных сорбентов после контакта со средой полости матки. Полученные данные представлены в двумерном и трехмерном формате. Наиболее информативными оказались снимки участков поверхности размером 5×5 и 10×10 μm . В двухмерном представлении высота рельефа обозначена расцветкой (шкала приводится справа от снимка), в трехмерном формате высота рельефа указана на вертикальной оси.

Рельеф внешней поверхности стержня сорбента не отличается от рельефа поверхности внутренних каналов квадратного сечения. Глубина рельефа $0,2$ – $0,5$ μm , латеральные размеры выступающих элементов $0,4$ – $1,2$ μm . Форма выступающих элементов близка к сферической. На поверхности сорбента встречаются небольшие (диаметр 10 – 50 μm) гладкие пятна, сво-

face of the sorbent rod including the surface of its internal channels.

Visual observations showed that the sorbent extracted from the uterus of patients is covered by noticeable yellowish material which is evidently a mixture of endometrial mucus, endometrial cells, microorganisms, and cell debris.

To clarify the sediment composition and qualitative evaluation of the molded carbon sorbent VNIITU-1 efficacy the transmission electron microscopy of ultrathin sections was exploited.

The results of investigation of the ultrathin sections demonstrated that the sediment composition was modified in different patients; however, the exfoliated endometrial cells with signs of destruction, leukocytes (mainly neutrophils), macrophages, cell debris and microorganisms were detected in the sediment (Fig. 5). The microorganisms were dominantly localized among the cellular debris and between cells, and often found in the phagosomes of macrophages and neutrophils, where they were destroyed. Thus, the sorbent absorbs not only toxins secreted by

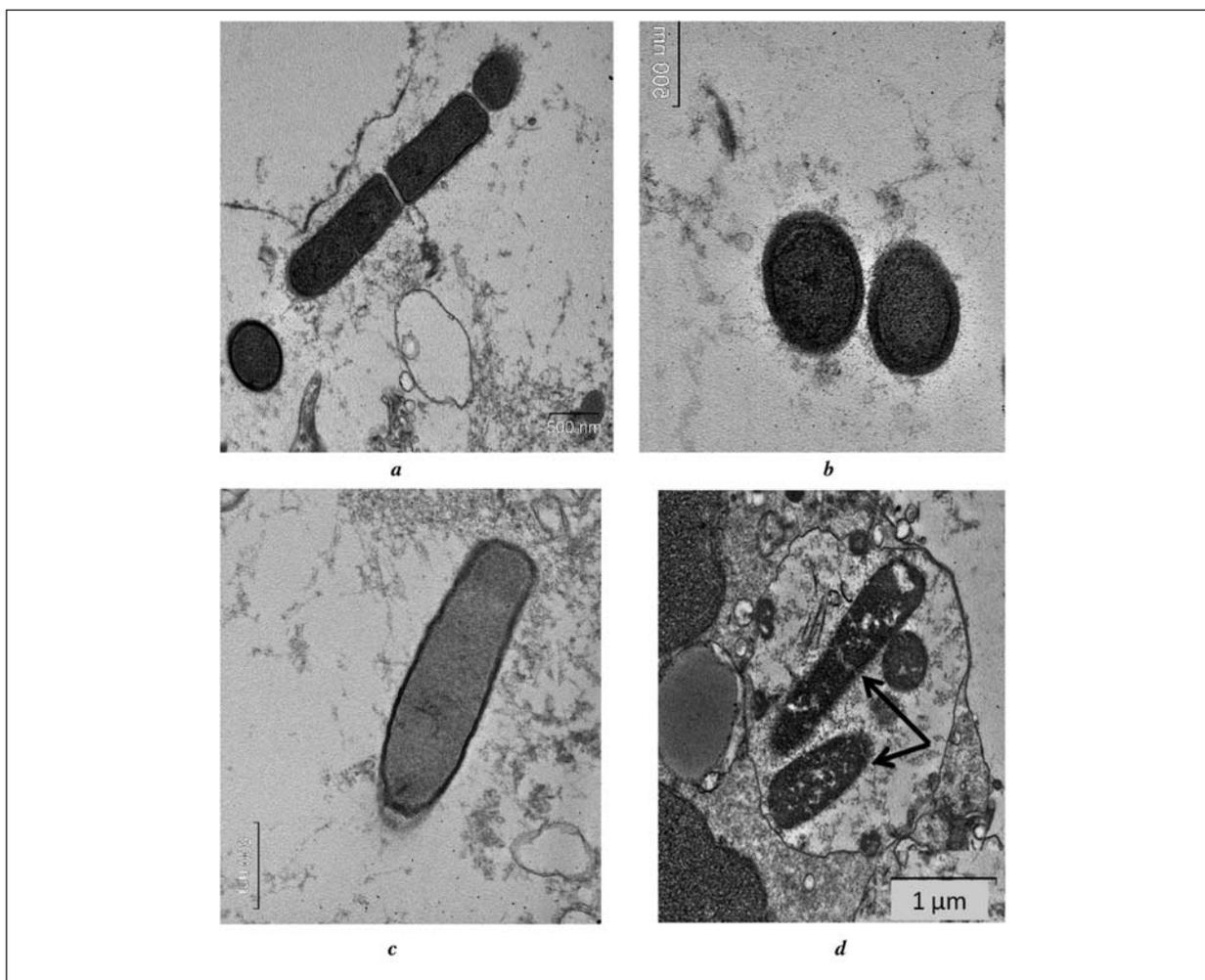


Рис. 5. Разнообразие бактерий в материале аспирата пациентки.

Fig. 5. Bacterial diversity in aspirate of patient.

Note (примечание): Swab test of the ultrathin sections of the molded sorbent VNIITU-1 surface by transmission electron microscope — ультратонкие срезы смыва с поверхности сорбента формованного сорбента ВНИИТУ-1, снятые методом просвечивающей электронной микроскопии: (a, b, c) Gram-negative bacteria in the extracellular space — грамотрицательные бактерии в межклеточном пространстве; (d) — neutrophils with different destruction degree containing bacteria in phagosomes — нейтрофилы разной степени деструкции, содержащие в фагосомах бактерии.

бодные от органической пленки. По-видимому, округлые элементы рельефа представляют собой микроорганизмы или их фрагменты.

Таким образом, исследование внешних и внутренних (каналы квадратного сечения) поверхностей стержней сорбента методом атомно-силовой микроскопии показало наличие большого количества выступающих элементов высотой до 0,5 мкм, имеющих форму, близкую к сферической. Данные объекты, по всей видимости, являются микроорганизмами, образующими плотную микробную пленку как на внешней поверхности стержня сорбента, так и на поверхностях его внутренних каналов.

Визуальные наблюдения показали, что извлеченный из полости матки больных женщин сорбент покрыт заметным слоем желтоватого материала, который, очевидно, представляет собой смесь внутриматочной слизи, клеток эндометрия, микроорганизмов и клеточного детрита. Для уточнения состава осадка и качественной

destructed microorganisms and cells, but also cell debris and free microorganisms.

Conclusion

Thus, we have developed a technology for manufacturing a new type of medical products «molded carbon sorbent VNIITU-1» and studied numerous physicochemical properties of the sorbent product. Characteristics of the molded sorbent are comparable with the features of carbon hemosorbent VNIITU-1 in sterile saline solution that is widely used in medical practice. Microbiological «*in vitro*» tests allowed determining the antibacterial properties of carbon sorbents against *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.agalactiae* and their mixtures. It has been determined that the elaborated molded carbon sorbent VNIITU-1 with its properties has not been inferior to granulated carbon hemosorbent VNIITU-1, which has been well-exploited and positively proven in medicine. It

оценки эффективности формованного углеродного сорбента ВНИИТУ-1 был использован метод просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов.

Результаты исследований ультратонких срезов показали, что состав осадка варьирует у разных пациенток, однако, в осадке всегда присутствуют слущенные клетки эндометрия с признаками деструкции, лейкоциты (в основном нейтрофилы) и макрофаги, клеточный детрит и микроорганизмы (рис. 5). Микроорганизмы в основном локализируются среди клеточного детрита и между клетками, нередко микроорганизмы встречаются в фагосомах макрофагов и нейтрофилов, где они подвергаются разрушению. Таким образом, сорбент поглощает не только токсины, выделяемые разрушающимися клетками и микроорганизмами, но и сорбирует клеточный детрит и свободные микроорганизмы.

Заключение

Таким образом, нами разработана технология получения новой формы изделия медицинского назначения «Формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1» и изучены его физико-химические свойства. Характеристики формованного сорбента сопоставимы с характеристиками широко используемого в медицинской практике гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1. Медицинские микробиологические испытания «*in vitro*» позволили установить антибактериальные свойства углеродных сорбентов по отношению *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.agalactiae* и их смесям. Показано, что разработанный формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 по своим свойствам не уступает широко применяемому и положительно зарекомендовавшему себя в медицинской практике гранулированному углеродному гемосорбенту ВНИИТУ-1. Установлено, что в развитии гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц группы высокого инфекционного риска большое значение имеют микст-инфекции, при этом ведущая роль в формировании патологии принадлежит сочетанию *Ureaplasma urealyticum* и бактериальной грамположительной микрофлоре (энтерококку и стафилококку).

Исследование поверхности сорбента, находившегося в полости матки, методом атомно-силовой микроскопии, показало сорбцию биоматериала не только на поверхности, но и каналах сорбента. Исследование смывов с поверхности сорбентов после их извлечения из полости матки с помощью просвечивающего электронного микроскопа выявило клетки слущенного эпителия, лейкоциты, макрофаги и микроорганизмы, что обуславливает способность сорбента элиминировать

has been revealed that the mixed infection has a considerable importance, and a combination of *Ureaplasma urealyticum* and gram-positive bacterial microflora (enterococci and staphylococci) plays a leading role in the development of pyoinflammatory diseases in postpartum women under high risk of infection.

Investigation of the surface of sorbent applicator by the atomic force microscopy after removal from the uterine cavity revealed the sorption of biomaterial not only on the surface but also in the channels of the sorbent. Swab tests from the sorbent surface after removal of the applicator from the uterus detected exfoliated epithelial cells, leukocytes, macrophages and microorganisms using the transmission electron microscope. These data demonstrate the sorbent ability to eliminate not only soluble toxins and microorganisms, but also the destructing cell components.

After the traditional antibiotic therapy the pathogenic microflora in uterine culture is detected in more than 50% cases, including a rather high level of local pro-inflammatory cytokines creating a threat for development of delayed, low-grade inapparent forms of endometritis with a trend for chronization. The method proposed for PE prevention in postpartum women at a high risk of infection via intrauterine insertion of porous carbon applicator VNIITU-1 is more effective than the traditional approach and improves the results of treatment by complete elimination of pathogens from the uterine cavity and reduces the level of the local pro-inflammatory cytokines. The advantages of molded sorbent VNIITU-1 are its convenient size and form specifically designed to fit its exploitation in obstetrics.

не только растворимые токсины, но и микроорганизмы, а также разрушающиеся клеточные элементы.

После проведения традиционной антибиотикопрофилактики в посевах из полости матки продолжает определяться патогенная микрофлора более чем в 50% случаев, а также сохраняется достаточно высокий уровень местных провоспалительных цитокинов, что создает угрозу развития отсроченных, вялотекущих, стертых форм эндометритов с хронизацией процесса. Предложенный способ профилактики ПЭ у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. Преимуществом формованного сорбента ВНИИТУ-1 являются его удобная форма и размеры, специально разработанные для его применения в акушерстве.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 1218.
2. Gursu M., Aydin Z., Pehlivanoglu F., Ozturk S., Karadag S., Uzun S., Tatli E., Kazancioglu R. Citrobacter peritonitis: two cases and review of the literature. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31 (4): 409–411. <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00114>. PMID: 21799055

References

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Akusherstvo: Natsionalnoe Rukovodstvo. [Obstetrics: National Leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 1218. [In Russ.]
2. Gursu M., Aydin Z., Pehlivanoglu F., Ozturk S., Karadag S., Uzun S., Tatli E., Kazancioglu R. Citrobacter peritonitis: two cases and review of the

3. Жестков А.В., Шляпников М.Е., Решетникова В.П., Арутюнян К.Н. Антибактериальная терапия послеродового эндометрита. *Уральский мед. журнал*. 2007; 2: 43–49.
 4. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. *Акушерство и гинекология*. 2004; 1: 3–6.
 5. Hopkins L., Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001136. PMID: 10796247
 6. Самсонов К.В. Сравнительная эффективность сорбции бактерий и бактериальных токсинов углеродными и углерод-минеральными сорбентами. *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2008; 29: 48–50.
 7. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., Gryadskikh D.A., Golovkina E.M. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry*. 2008; 40 (5): 445–446. <http://dx.doi.org/10.1007/s10692-009-9080-7>
 8. Коваленко Г.А., Семиколонов В.А., Кузнецова Е.В., Плаксин Г.В., Рудина Н.А. Углеродные материалы как адсорбенты для биологически активных веществ и бактериальных клеток. *Коллоидный журнал*. 1999; 61 (6): 787–795.
 9. Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г., Суrowикин В.Ф., Долгих Т.И. Способ обработки углеродного мезопористого гемосорбента. Патент РФ на изобретение № 2362733.
 10. Суrowикин В.Ф., Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г., Суrowикин Ю.В. Углеродный мезопористый гемосорбент. Патент РФ на изобретение № 2331581.
 11. Бакланова О.Н., Плаксин Г.В., Дуплякин В.К. Блочные углеродные изделия сотовой структуры: особенности технологии получения, области применения. *Рос. хим. журнал*. 2007; 51 (4): 119–125.
 12. Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Долгих В.Т., Лихолобов В.А., Баринов С.В., Седанова А.В., Баракина О.В. Антибактериальная активность гранулированных углеродных сорбентов аппликационного назначения. *Сибирский мед. журнал (Иркутск)*. 2013; 122 (7): 77–82.
 13. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активности гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика*. 2003; 12: 3–10. PMID: 14971316
 14. Белокрыницкая Т.Е., Ахметова Е.С., Мурикова Е.В. Роль цитокинов в возникновении аномальных маточных кровотечений при пролиферативных заболеваниях эндометрия. *Сибирское мед. обозрение*. 2008; 2 (50): 43–45.
- Поступила 23.04.2015**
- literature. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31 (4): 409–411. <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00114>. PMID: 21799055
 3. Zhestkov A.V., Shlyapnikov M.E., Reshetnikova V.P., Arutyunyan K.N. Antibakterialnaya terapiya poslerodovogo endometrita. [Antibiotic therapy of postpartum endometritis]. *Uralsky Meditsinsky Zhurnal*. 2007; 2: 43–49. [In Russ.]
 4. Kulakov V.I., Gurtovoi B.L., Ankirskaya A.S., Antonov A.G. Aktualnye problemy antimikrobnoi terapii i profilaktiki infektsii v akusherstve, ginekologii i neonatologii. [Actual problems of antimicrobial therapy and prophylaxis of infections in obstetrics, gynecology and neonatology]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2004; 1: 3–6. [In Russ.]
 5. Hopkins L., Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001136. PMID: 10796247
 6. Samsonov K.V. Sravnitel'naya effektivnost sorbtsii bakterii i bakterialnykh toksinov uglerodnymi i uglerod-mineralnymi sorbentami. [The comparative effectiveness of bacteria and bacterial toxins sorption with carbonic and carbonmineral sorbents]. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2008; 29: 48–50. [In Russ.]
 7. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., Gryadskikh D.A., Golovkina E.M. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry*. 2008; 40 (5): 445–446. <http://dx.doi.org/10.1007/s10692-009-9080-7>
 8. Kovalenko G.A., Semikolenov V.A., Kuznetsova E.V., Plaksin G.V., Rudina N.A. Uglernodnye materialy kak adsorbenty dlya biologicheskii aktivnykh veshchestv i bakterialnykh kletok. [Carbon materials as adsorbents for biologically active substances and bacterial cells]. *Kolloidnyi Zhurnal*. 1999; 61 (6): 787–795. [In Russ.]
 9. Luzyanina L.S., Pyanova L.G., Surowikin V.F., Dolgikh T.I. Sposob obrabotki uglerodnogo mezoporstogo gemosorbenta. Patent RF na izobretenie № 2362733. [A method of processing carbon mesoporous hemosorbent. RF patent for invention № 2362733]. [In Russ.]
 10. Surowikin V.F., Luzyanina L.S., Pyanova L.G., Surowikin Yu.V. Uglernodnyi mezoporstyi gemosorbent. Patent RF na izobretenie № 2331581 [Mesoporous carbon hemosorbent. RF patent for invention № 2331581]. [In Russ.]
 11. Baklanova O.N., Plaksin G.V., Duplyakin V.K. Blochnye uglerodnye izdeliya sotovoi struktury: osobennosti tekhnologii polucheniya, oblasti primeneniya. [Block carbon honeycomb products: features technology for proceeding, the application]. *Rossiiskiy Khimicheskyy Zhurnal*. 2007; 51 (4): 119–125. [In Russ.]
 12. Dolgikh T.I., Pyanova L.G., Baklanova O.N., Dolgikh V.T., Likholobov V.A., Barinov S.V., Sedanova A.V., Barakina O.V. Antibakterialnaya aktivnost granulirovannykh uglerodnykh sorbentov aplikatsionnogo naznacheniya. [Antibacterial activity of granular carbon sorbents for application]. *Sibirskiy Meditsinsky Zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 122 (7): 77–82. [In Russ.]
 13. Titov V.N. Rol makrofagov v stanovlenii vospaleniya, deistvie interleikina-1, interleikina-6 i aktivnosti gipotalamo-gipofizarnoi sistemy (obzor literatury). [The role of macrophages in inflammation development, effects of interleukin-1, interleukin-6, and hypothalamo-hypophyseal system activity (a literature review)]. *Klinicheskaya. Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 12: 3–10. PMID: 14971316. [In Russ.]
 14. Belokrinitskaya T.E., Akhmetova E.S., Murikova E.V. Rol tsitokinov v vozniknovenii anomalnykh matochnykh krvotechenii pri proliferativnykh zabolovaniyakh endometriya. [Role of cytokines in the development of pathological intrauterine hemorrhage in proliferative diseases of endometrium]. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2008; 2 (50): 43–45. [In Russ.]

Submitted 23.04.2015