

## **ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Быстрова Н.А., Локтионова А.В.**

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: ala-loc@yandex.ru*

**Цель работы - оценка изменений функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и разработка методов фармакологической коррекции выявленных изменений при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации. При экспериментальном остром деструктивном панкреатите в условиях кратковременной или хронической алкогольной интоксикации у крыс установлено развитие нарушений функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, проявляющихся снижением процессов фагоцитоза и повышением кислородзависимого метаболизма клеток. Установленные изменения в большей степени выражены на фоне хронической алкогольной интоксикации. Введение экспериментальным животным сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов позволяет с различной степенью эффективности скорректировать выявленные нарушения функционально-метаболической активности гранулоцитов крови: более эффективным оказалось применение инъекционных форм глутоксима, мексидола и гептрала, меньшей эффективностью обладало использование пероральных форм сочетания гепсона, гипоксена и фосфоглива.**

**Ключевые слова:** острый деструктивный панкреатит, хроническая алкогольная интоксикация, фармакологическая коррекция.

## **FUNCTIONAL AND METABOLIC ACTIVITY OF THE NEUTROPHILS OF BLOOD AT EXPERIMENTAL ALCOHOLIC ACUTE PANCREATITIS**

**Bushmina O.N., Dolgareva S.A., Bystrova N.A., Loktionova A.V.**

*"Kursk State Medical University" Russian Ministry of Health, Kursk, e-mail: ala-loc@yandex.ru*

**The purpose of the work was the assessment of changes of functional and metabolic activities of neutrophils of peripheral blood and development of methods of pharmacological correction of the revealed changes at experimental acute pancreatitis associated with chronic alcoholic intoxication. In case of experimental acute destructive pancreatitis in the conditions of short-term or chronic alcoholic intoxication in rats development of disturbances of functional and metabolic activity of the neutrophils of peripheral blood which are shown decrease in processes of a phagocytosis and increase in oxygen dependent metabolism of cages is established. The established changes were more expressing in the rats with chronic alcohol intoxication. Introduction by an experimental animal of combinations of immunomodulators, antioxidants and membranoprotector, correcting the revealed violations of functional and metabolic activity of granulocytes of blood with various efficiency rate. Application of injection forms of a glutoksim, meksidol and geptral was more effective. Use of oral forms of a combination of a gepon, gipoksen and fosfogliv had smaller efficiency.**

**Keywords:** acute destructive pancreatitis, chronic alcoholic intoxication, pharmacological correction.

В современной клинике проблема острого алкогольного панкреатита остается актуальной и по сей день. Это обусловлено не только злоупотреблением некачественным алкоголем и его суррогатами, но и преобладанием деструктивных форм заболевания при данной этиологии, усугубляемых как интра-, так и экстраперитонеальными осложнениями. Известно, что наличие фоновых заболеваний, в частности хронической алкогольной интоксикации, сахарного диабета, системных заболеваний всегда негативно влияет на течение болезни, представляющей для клинициста непосредственный интерес, и обосновывает многокомпонентную терапию в сочетании с хирургическими методами

лечения таких пациентов. В этой связи патогенетически обоснованный комплексный подход к лечению острого панкреатита, развившегося на фоне хронической алкогольной интоксикации, весьма обоснован [1; 4; 7; 11; 14; 19; 22; 27; 28].

В отечественной и зарубежной литературе особый интерес авторы проявляют к иммунным механизмам болезни. Существующий интерес во многом обусловлен непосредственным участием иммунной системы в механизмах воспалительной реакции и репаративной регенерации. От сбалансированности этих двух биологически важных систем зависит прогрессирование или абортирование заболевания, число и характер осложнений. Наиболее реакционной системой при воспалении, обеспечивающей взаимодействие врожденных и адаптивных механизмов иммунитета, является нейтрофильное звено. Эти клетки не только инициируют первую фазу воспаления, но во взаимодействии с антигенпредставляющими клетками запускают формирование гуморальной и клеточной форм иммунного ответа [2; 3; 5; 6; 8; 15; 16; 18; 23; 26].

**Целью** работы стала оценка изменений функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и разработка методов фармакологической коррекции выявленных изменений при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 239 здоровых половозрелых крысах Вистар, массой 150-200 г. Все исследования проводили в одно и то же время суток с 8 до 12 ч с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Кратковременную алкогольную интоксикацию моделировали принудительным внутрижелудочным введением 20%-ного раствора этанола в дозе 3 мл/кг через 24 часа в течение 5 дней. При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) этанол вводили в течение 30 или 60 дней (ХАИ-30, ХАИ-60). Экспериментальный острый деструктивный панкреатит (ОДП) вызывали или сразу с кратковременным получением этанола или на 25-е и 55-е сутки после его длительного введения перевязкой протока левой и правой долей поджелудочной железы, с последующей трехкратной через 60 мин. стимуляцией прозеринном в дозе 0,2 мг/кг.

Экспериментальных животных делили на 10 групп: 1-я группа (контрольная) - 15 здоровых крыс; 2-я получала этанол в течение 5 дней через 24 часа; 3-я группа – ОДП и 5-дневное введение этанола; 4-я группа ХАИ-30; 5-я группа – ХАИ-30 и ОДП; 6 группа – ХАИ-30 и ОДП + гепон (5 мг/кг, внутрь, через 24 часа, № 14), гипоксен (750 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной суспензии, № 14) и фосфоглив (800 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной

суспензии, № 14); 7-я группа – ХАИ-30 и ОДП + глутоксим (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, № 5), мексидол (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 5) и гептрал (760 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 5); 8-я группа ХАИ-60; 9-я группа – ХАИ-60 и ОДП; 10 группа – ХАИ-60 и ОДП + глутоксим, мексидол и гептрал в тех же дозах. Забой крыс осуществляли через 24 часа после последнего введения этанола.

Функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов крови оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарный показатель (ФП), фагоцитарное число (ФЧ), индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали спектрофотометрически при помощи спектрофотометра PD 303 S Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-ст. н/з), (НСТ-ст. о/з), с расчетом функционального резерва. Кроме этого, определяли функциональный резерв в ответ на опсонизированный зимозаном НСТ-тест (КАо), функциональный резерв в ответ на неопсонизированный зимозаном НСТ-тест (КАн) и степень дискретности ответа опсонизированный и неопсонизированный зимозаном НСТ-тест (КО) [12].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем вычисления средних арифметических, стандартных ошибок и ошибок средних. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента.

**Результаты.** Интоксикация этанолом в течение 5 дней вызывала снижение показателей фагоцитарной активности (ФП, ФЧ, ИАФ) и умеренное повышение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови в НСТ-тестах, спонтанном и стимулированном опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, однако по сравнению с интактными животными снижались резервы функциональной активности (КАн, КАо и КО). У крыс с моделируемым острым панкреатитом на фоне интоксикации этанолом в течение 5 дней еще в большей степени снижалась фагоцитарная и повышалась метаболическая активность гранулоцитов. При этом резервы функциональной активности КАо и КО снижались еще в большей степени. Моделирование хронической алкогольной интоксикации 30-дневным пероральным введением этанола в равной степени по сравнению с животными, получавшими токсикант в течение 60 дней, угнетало фагоцитарную (ФП, ФЧ, ИАФ) и стимулировало кислородзависимую (НСТ-сп., НСТ-ст. на неопсонизированный зимозан) активность нейтрофилов периферической крови. Уровень НСТ-ст. опсонизированным зимозаном в этих группах не отличался от показателей контрольной группы животных (табл. 1).

Таблица 1

Функциональная активности нейтрофильных гранулоцитов при  
алкогольной интоксикации и экспериментальном остром деструктивном панкреатите

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Контроль	Этанол +ОДП					
			Этанол – 5 дней	ОДП+ этанол - 5 дней	Этанол – 30 дней	ОДП+ этанол 30 дней	Этанол – 60 дней	ОДП+ этанол 60 дней
ФП	%	77,2±1,61	54,4±2,67 <sup>*1</sup>	35,2±1,69 <sup>*1,2</sup>	58,0±3,54 <sup>*1</sup>	37,3±2,22 <sup>*1,4</sup>	58,57±3,0 <sup>*1</sup>	34,33±0,88 <sup>*1,6</sup>
ФЧ	абс.	2,82±0,12	2,24±0,049 <sup>*1</sup>	1,41±0,05 <sup>*1,2</sup>	2,42±0,07 <sup>*1</sup>	2,18±0,08 <sup>*1,4</sup>	2,47±0,1 <sup>*1</sup>	1,94±0,29 <sup>*1,6</sup>
ИАФ	—	2,17±0,09	1,22±0,04 <sup>*1</sup>	0,5±0,02 <sup>*1,2</sup>	1,4±0,03 <sup>*1</sup>	0,81±0,08 <sup>*1,4</sup>	1,46±0,03 <sup>*1</sup>	0,67±0,11 <sup>*1,6</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,81±0,02	1,28±0,047 <sup>*1</sup>	1,84±0,06 <sup>*2</sup>	1,5±0,07 <sup>*1</sup>	1,92±0,09 <sup>*1,4</sup>	1,65±0,04 <sup>*1</sup>	1,95±0,03 <sup>*1,6</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,29±0,02	1,38±0,05 <sup>*1</sup>	2,07±0,053 <sup>*1,2</sup>	1,38±0,037 <sup>*1</sup>	2,02±0,15 <sup>*1,4</sup>	1,49±0,09 <sup>*1</sup>	2,17±0,06 <sup>*1,6</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,56±0,03	1,62±0,053 <sup>*1</sup>	2,26±0,06 <sup>*1,2</sup>	1,52±0,089 <sup>*2</sup>	2,17±0,12 <sup>*1,4</sup>	1,6±0,05	2,09±0,18 <sup>*1,6</sup>
КАн	—	1,6±0,05	1,27±0,07 <sup>*1</sup>	1,23±0,03 <sup>*1</sup>	1,028±0,095 <sup>*1,2</sup>	1,15±0,09 <sup>*1,4</sup>	1,0±0,08 <sup>*1,2</sup>	1,08±0,04 <sup>*1</sup>
КАо	—	1,96±0,06	1,08±0,008 <sup>*1</sup>	1,13±0,02 <sup>*1,2</sup>	0,93±0,05 <sup>*1</sup>	1,067±0,09 <sup>*1</sup>	0,96±0,02 <sup>*1</sup>	1,14±0,02 <sup>*1,6</sup>
КО	—	1,21±0,04	1,18±0,06 <sup>*1</sup>	1,09±0,02 <sup>*1,2</sup>	1,1±0,04 <sup>*1,2</sup>	1,11±0,02 <sup>*1</sup>	1,09±0,06 <sup>*1</sup>	0,96±0,07 <sup>*1</sup>

**Примечание:** на этой и последующих таблицах звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p=0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У крыс с сочетанием экспериментального острого панкреатита и хронической алкогольной интоксикации на 30-е, в большей степени на 60-е сутки эксперимента отмечалось выраженное снижение ФП, ФЧ, ИАФ и повышение НСТ-сп., НСТ-ст. о/з и н/з. Однако резервы кислородзависимой активности фагоцитов (КАо, КАН и КО) у крыс, подвергаемых хроническому воздействию алкоголя, в том числе в сочетании с экспериментальным острым панкреатитом, оказались сниженными (табл. 1). Поскольку максимально выраженные изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови были обнаружены при ХАИ-30 и ХАИ-60 без и в сочетании с экспериментальной моделью ОДП, было принято решение о разработке методов фармакологической коррекции на примере именно этих групп животных.

Введение комбинации препаратов гепон, гипоксен и фосфоглив крысам с экспериментальным ОДП в сочетании с ХАИ-30 корригировало, но не до уровня нормы ФП, ФЧ, ИАФ, НСТ-тесты спонтанный и стимулированный опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, но в еще большей степени снижало функциональные резервы КАН и КО. Введение крысам с ОДП на фоне 30-дневной хронической алкогольной интоксикации сочетания глутоксима, мексидола и гептрала нормализовало ФЧ, НСТ-ст. опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, КАН, КО и корригировало, но не до уровня нормы ФП, ИАФ, НСТ-сп., КАо (табл. 2).

Таблица 2

Функциональная активности нейтрофильных гранулоцитов при 30-дневной хронической алкогольной интоксикации и экспериментальном остром деструктивном панкреатите

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль	30-дневная хроническая интоксикация этанолом и экспериментальный ОДП		
			ОДП + этанол 30 дней	ОДП + этанол 30 дней +гепон+гипоксен +фосфоглив	ОДП + этанол 30 дней +глутоксим+ мексидол+гептрал
ФП	%	77,2±1,61	37,3±2,22 <sup>*1</sup>	47,0±4,08 <sup>*1,2</sup>	66,3±3,4 <sup>*1-3</sup>
ФЧ	абс.	2,82±0,12	2,18±0,08 <sup>*1</sup>	2,48±0,08 <sup>*1,2</sup>	2,9±0,17 <sup>*2,3</sup>
ИАФ	—	2,17±0,09	0,81±0,08 <sup>*1</sup>	1,57±0,1 <sup>*1,2</sup>	1,91±0,03 <sup>*1-3</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,81±0,02	1,92±0,09 <sup>*1</sup>	1,67±0,09 <sup>*1,2</sup>	1,05±0,05 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,29±0,02	2,02±0,15 <sup>*1</sup>	1,72±0,05 <sup>*1,2</sup>	1,32±0,03 <sup>*2,3</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,56±0,03	2,17±0,12 <sup>*1</sup>	1,77±0,08 <sup>*1,2</sup>	1,58±0,03 <sup>*2,3</sup>
КАн	—	1,6±0,05	1,15±0,09 <sup>*1</sup>	1,08±0,04 <sup>*1,2</sup>	1,56±0,07 <sup>*2,3</sup>
КАо	—	1,96±0,06	1,067±0,09 <sup>*1</sup>	1,033±0,08 <sup>*1</sup>	1,62±0,04 <sup>*1-3</sup>
КО	—	1,21±0,04	1,11±0,02 <sup>*1</sup>	1,05±0,02 <sup>*1,2</sup>	1,27±0,04 <sup>*2,3</sup>

В этой связи при более выраженных изменениях функциональной активности гранулоцитов крови при экспериментальном ОДП на ХАИ-60 было использовано наиболее

эффективное сочетание препаратов – сочетание глутоксима, мексидола и гептрала. При введении этой комбинации крысам с 60-дневной алкогольной интоксикацией и моделью острого панкреатита корригировало фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов, НСТ-тесты спонтанный и стимулированные опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, КАн, но не влияло на сниженные КАо и КО (табл. 3).

Таблица 3

Функциональная активности нейтрофильных гранулоцитов при 60-дневной хронической интоксикации этанолом и экспериментальном остром деструктивном панкреатите

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Контроль	Этанол + ОДП	
			ОДП + этанол 60 дней	ОДП + этанол 60 дней +глутоксим+ мексидол+гептрал
ФП	%	77,2±1,61	34,33±0,88 <sup>*1</sup>	45,0±3,4 <sup>*1,2</sup>
ФЧ	абс.	2,82±0,12	1,94±0,29 <sup>*1</sup>	2,44,15 <sup>*1,2</sup>
ИАФ	—	2,17±0,09	0,67±0,11 <sup>*1</sup>	1,1±0,02 <sup>*1,2</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,81±0,02	1,95±0,03 <sup>*1</sup>	1,66±0,06 <sup>*1,2</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,29±0,02	2,17±0,06 <sup>*1</sup>	1,81±0,02 <sup>*1,2</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,56±0,03	2,09±0,18 <sup>*1</sup>	1,12±0,06 <sup>*1,2</sup>
КАн	—	1,6±0,05	1,08±0,04 <sup>*1</sup>	1,12±0,06 <sup>*1,2</sup>
КАо	—	1,96±0,06	1,14±0,02 <sup>*1</sup>	1,11±0,02 <sup>*1</sup>
КО	—	1,21±0,04	0,96±0,07 <sup>*1</sup>	0,86±0,03 <sup>*1</sup>

**Заключение.** Гепатопанкреатобилиарная система функционирует в тесной взаимосвязи печени и поджелудочной железы, что обусловлено единым развитием на этапе эмбриогенеза, наличием единого выводного протока. Трудно представить развитие болезней печени, изолированных от изменений, происходящих в поджелудочной железе. В этой связи сочетание острой или хронической алкогольной интоксикации с различными формами острого панкреатита являются лучшим примером единства этой системы [7; 9; 10; 16; 28].

Полученные в работе результаты позволяют считать, что у животных с ОДП на фоне острой или хронической алкогольной интоксикации развиваются типичные для воспалительной реакции изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, характеризующиеся повышением кислородзависимой и снижением фагоцитарной активности клеток. При этом выраженность сдвигов напрямую зависит от длительности интоксикации этанолом [2; 9; 17; 24; 25].

Указанные патогенетические механизмы являются причиной активации кислородпроизводных свободных радикалов, возникающих в результате действия ксантинооксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе и индуцибельной синтазы оксида азота. Эта оксидантная среда генерирует перекиси липидов, которые увеличивают

проницаемость для кальция прочих индукторы воспаления, активируют фосфолипазу А2. Нейтрофилы, курсирующие в этой неблагоприятной среде, активируются, генерируют супероксидные анионы и оксид азота, образуют пероксинитрит, дополнительно некротизируя ткани, окружающие поджелудочную железу [9; 10; 13; 20; 21; 29].

Хроническая интоксикация этанолом, деструктивные формы панкреатита самостоятельно индуцируют развитие иммунодефицита как в отношении адаптивных, так и врожденных механизмов иммунитета, а в сочетании – взаимно усугубляют друг друга. Все вышесказанное приводит к дисбалансу систем регуляции и может неблагоприятно сказываться на исходах заболевания, что требует необходимости применения фармакологической коррекции с использованием препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами [1; 4; 6; 16; 18; 22; 24; 27].

Использованные в работе препараты уже с известными фармакологическими эффектами обладают выраженными иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, но отличаются способом введения и химической структурой. Обнаружено, что большей эффективностью обладает сочетание инъекционных форм глутоксима, мексидола и гептрала, менее эффективными оказались пероральные формы гепона, гипоксена и фосфоглива. Это обусловлено, вероятно, меньшей биодоступностью этих препаратов, а возможно, и механизмами участия химически активных субстанций в патогенетических механизмах болезней деструктивного панкреатита и хронической алкогольной интоксикации. Вместе с тем клинической проверки требует одновременное, многоэтапное применение этих схем при деструктивных формах острого алкогольного панкреатита, лечение которого затягивается на 30 суток и более в клинике. Вероятно, целесообразным будет первоначальное применение инъекционных, а затем пероральных форм исследованных препаратов у больных в зависимости от фазы деструктивного панкреатита, поскольку применение перорального введения препаратов возможно не ранее чем через 5 суток от начала заболевания.

### **Список литературы**

1. Агапов М.А., Хорева М.В., Гоский В.А. Возможности коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром деструктивном панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - № 7. – С. 18-23.
2. Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лазаренко В.А. Сравнительная эффективность различных способов иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной фармакотерапии при остром панкреатите //

Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4-5. – С. 514-515.

3. Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 2. – С. 129-133.
4. Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П., Павлова М.В. Иммунометаболические нарушения в условиях экспериментальной этанольной интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 9-11.
5. Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Лосенок С.А., Павлова М.В., Прокопенко Л.Г. Коррекция иммунометаболических нарушений, вызываемых длительным поступлением в организм этанола, регуляторами энергетического обмена и эссенциале // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 3. – С. 202-205.
6. Бушмина О.Н., Локтионов А.Л., Долгарева С.А., Конопля А.И., Быстрова Н.А., Неледова Н.С. Коррекция иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 309.
7. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Риск развития осложнений при остром алкоголь-ассоциированном панкреатите // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 38-41.
8. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Салмина А.Б. и др. Особенности регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток крови при остром деструктивном панкреатите // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 37-42.
9. Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите // Врач. – 2014. - № 7. – С. 47-49.
10. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Краснов Е.А. и др. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 76-82.
11. Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Хронический рецидивирующий панкреатит с образованием кальцинатов и петрификатов поджелудочной железы как исход острого алкогольного панкреатита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 3 (138). – С. 57-58.
12. Зинкин В.Ю., Годков В.Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. - 2: 27-31.
13. Конопля А.И., Ласков В.Б., Шульгинова А.А. Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция // Журнал неврологии и психиатрии. –

2015. - № 11. – С. 28-32.

14. Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. – Курск : Изд-во ГОУ ВПО «КГМУ» Минздрава России, 2013. – 162 с.

15. Летуновский А.В. Метаболические изменения в печени при экспериментальном алкогольном панкреатите и их коррекция // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - № 6 (129). – С. 90-94.

16. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В. Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема (обзор литературы) // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. - 2013. - Т. 17, № 11. - С. 3-8.

17. Локтионов А.Л., Уханова И.Ю., Ликов В.Ф., Конопля А.И., Сунайкина О.А., Караулов А.В. Цитокинпродуцирующая активность перитонеальных макрофагов в зависимости от этиологии острого панкреатита // Иммунология. – 2010. - № 6. – С. 321-325.

18. Локтионова И.Л., Рагулина В.А., Конопля А.И., Покровский М.В. Иммунокорректирующие и антиоксидантные эффекты производных 3-гидоксипиридина при остром экспериментальном панкреатите // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. - Т. 121, № 7. - С. 101-104.

19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии // Фарматека. – 2010. - № 12. – С. 24-31.

20. Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 3. – С. 17-20.

21. Мосоян С.С. Показания к антиоксидантной терапии в лечении острого деструктивного панкреатита // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. - № 2 (46). – С. 93-96.

22. Мхитаров В.А., Диатроптов М.Е., Симонова Е.Ю. Влияние длительного потребления алкоголя на иммунную систему самцов крыс Вистар, предпочитающих и не предпочитающих алкоголь // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 117, специальный выпуск. – С. 35.

23. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чурилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевская А.Е. Нейтрофильные гранулоциты: новые роли старых игроков // Физиология и патология иммунной системы. – 2014. - № 18 (10). – С. 3-25.

24. Рагулина В.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. и др. Эффективность производных 3-гидоксипиридина в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите // Научные ведомости Белгородского государственного университета.

Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17, № 4-1 (123). – С. 203-207.

25. Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотников А.В. Роль оксида азота в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Методы коррекции // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 2. – С. 8-17.

26. Тарасенко В.С., Кубышкин В.А., Демин Д.Б., Волков Д.В., Смолягин А.И., Чукина О.В. Иммунологические нарушения при панкреонекрозе и их коррекция // Хирургия. – 2013. - № 1. – С. 88-95.

27. Уханова И.Ю., Караулов А.В., Конопля А.И., Локтионов А.Л., Суняйкина О.А. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при остром деструктивном панкреатите: оценка, значение // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - № 6. – С. 42-44.

28. Федорова Н.Н., Сентюрова Л.Г. Влияние этанола на клетки поджелудочной железы белых мышей // Вестник АГТУ. – 2010. - № 1. – С. 59-60.

29. Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: иммунометаболические нарушения, коррекция // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 382.