

УДК 612.354.1:615.917.615.015.12

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ И ДЕСТРУКТИВНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Рагулина В.А., Конопля А.И., Гаврилюк В.П.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, e-mail: wvas@mail.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые патологии в большей или меньшей степени сопряжены с нарушениями иммунного гомеостаза и эндотелиальной дисфункцией. Именно поэтому эндотелий и иммунные клетки стали рассматриваться как самостоятельная мишень терапевтического воздействия с целью профилактики, лечения и снижения риска осложнения данных заболеваний. В последние годы пристальное внимание фармакологов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих иммунный статус и процессы окисления, привлекли производные 3-гидроксипиридина. Цель исследования – установление фармакологической эффективности производных 3-гидроксипиридина в коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений иммунитета при острой экспериментальной патологии панкреатобилиарной области. У экспериментальных животных в условиях острого токсического поражения печени и деструктивного острого панкреатита установлены выраженные изменения показателей эндотелиальной дисфункции, адаптивного и врожденного иммунитета. Определена эффективность использования производных 3-гидроксипиридина в коррекции иммунных нарушений и эндотелиальной дисфункции при острой экспериментальной патологии панкреатобилиарной области.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, иммунитет, острый панкреатит, токсическое поражение печени, производные 3-гидроксипиридина

CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH DISCIRCULATION ENCEPHALOPATHY

Ragulina V.A., Konoplya A.I., Gavriluk V.P.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: wvas@mail.ru

Now a cardiovascular pathology are to a greater or lesser extent interfaced to disturbances of an immune homeostasis and endothelial dysfunction. For this reason the endothelium and immune cells began to be surveyed as an independent target of therapeutic influence for the purpose of preventive maintenance, treatments and depressions of risk of complication of the given diseases. Last years the steadfast attention of pharmacologists as the perspective medical products effectively regulating the immune status and processes of oxidation, was involved with derivatives 3-hydroxypyridin. Research objective – an establishment of pharmacological efficiency of derivatives 3-hydroxypyridin in correction of endothelial dysfunction and immunity disturbances at an acute experimental pathology of a liver and a pancreas. At experimental animals in the conditions of an acute toxic lesion of a liver and a destructive acute pancreatitis the expressed changes of indicators of endothelial dysfunction, adaptive and congenital immunity are established. Efficiency of use of derivatives 3-hydroxypyridin in correction of immune disturbances and endothelial dysfunction is defined at an acute experimental pathology of liver and pancreas.

Keywords: endothelial dysfunction, immunity, acute pancreatitis, toxic lesion of a liver, derivatives 3-hydroxypyridin

В настоящее время не вызывает сомнений, что сердечно-сосудистая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких, выделительной и половой системы, печени и поджелудочной железы в большей или меньшей степени сопряжены с нарушениями иммунного гомеостаза и эндотелиальной дисфункцией [3, 9, 12, 16]. Именно поэтому эндотелий и иммунокомпетентные клетки стали рассматриваться как самостоятельная мишень терапевтического воздействия с целью профилактики, лечения и снижения риска осложнения данных заболеваний [4, 8]. В связи с тем, что мало работ, рассматривающих взаимосвязь возникновения и развития эндотелиальной дисфункции и иммунных нарушений, особого внимания заслуживают исследования,

в которых изучаются механизмы регулирования иммунного гомеостаза, играющего немаловажную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции [5, 6, 11].

В последние годы пристальное внимание фармакологов и клиницистов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих иммунный гомеостаз, процессы окисления и пероксидации, привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-гидроксипиридина (3-ГП) [1, 15]. Вместе с тем в условиях токсического поражения печени и острого панкреатита иммунометаболические и эндотелиопротективные эффекты производных 3-ГП изучены недостаточно.

Цель исследования – установление фармакологической эффективности производных

3-гидроксипиридина в коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений иммунитета при острой экспериментальной патологии панкреатобилиарной области.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 84 здоровых половозрелых крысах Вистар, массой 180–200 г. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. 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.).

Острое токсическое поражение печени моделировали внутрибрюшинным введением 3 мл/кг четыреххлористого углерода в виде 50% раствора в оливковом масле, трехкратно, через 24 часа и внутрижелудочным введением индометацина (трехкратно, с интервалом 24 ч, по 5 мг/кг). Острый панкреатит моделировали по R.N. Wang (1995) в модификации С.А. Алехина (2006) путем перевязки протока левой и правой доли поджелудочной железы и стимуляцией прозеринном трехкратно через каждый час [2].

Производные 3-ГП вводили пятикратно, через 24 часа, внутрибрюшинно в экспериментально подобранных дозах: соединение ХС-9 – 35 мг/кг, этоксидол и мексидол по 50 мг/кг. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение нитропруссид натрия к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение ацетилхолина [20].

Для развития гуморального иммунного ответа (ГИО) антиген эритроциты барана вводили внутрибрюшинно однократно из расчета 2×10^9 клеток на 1 кг массы тела. Выраженность ГИО оценивали на пятые сутки после иммунизации путем определения в селезенке числа антителообразующих клеток. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) оценивали по разнице масс регионарного и контрлатерального лимфатических узлов и по разнице количества в них кариоцитов.

Забор крови у экспериментальных животных осуществлялся под наркозом, путем внутрисердечной инъекции. Выделение нейтрофилов проводили на градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,078$). Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза. Кислородзависимую активность оценивали по НСТ-тестам спонтанному и стимулированному опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, коэффициентам активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан, коэффициенту опсонизации. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя параметрические и непараметрические методы [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении формирования адаптивного иммунитета (гуморальная и клеточная формы) на ЭБ было установлено, что у животных с ОТПП, вызванным введением ЧХУ, наблюдалась стимуляция развития как ГИО, так и ГЗТ (табл. 1). При ОТПП, вызванном введением ЧХУ, применение мексидола корригировало, но не до контрольных значений, а этоксидола и соединения ХС-9 – нормализовало количество иммунных АОК на ЭБ в селезенке отравленных животных и показатели, характеризующие ГЗТ (табл. 1).

У крыс с токсическим поражением печени, вызванным введением индометацина, в большей степени у животных с ЭОП, наблюдалось угнетение ГИО и ГЗТ на ЭБ (табл. 1). При острой токсической гепатопатии, вызванной поступлением в организм индометацина применение мексидола не влияло, соединения ХС-9 корригировало, а этоксидола – нормализовало показатели иммунной реактивности (табл. 1). В условиях ЭОП мексидол корригировал, но не до показателей здоровых животных, а этоксидол и соединение ХС-9 – нормализовали количество иммунных АОК на ЭБ в селезенке экспериментальных животных (табл. 1). При этом все производные 3-ГП нормализовали развитие ГЗТ на ЭБ (табл. 1).

Таким образом, производные 3-ГП (мексидол, в большей степени этоксидол и соединение с лабораторным шифром ХС-9) оказывают выраженные иммуномодулирующие эффекты у животных как с повышенной, так и со сниженной иммунной реактивностью, обусловленной развитием патологии панкреатобилиарной области.

У крыс с токсическим поражением печени, вызванным введением токсиканта (ЧХУ или индометацина) или с ЭОП, установлено снижение фагоцитарной и повышение кислородзависимой активности гранулоцитов периферической крови (табл. 2).

Введение производных 3-ГП крысам с токсическим поражением печени, вызванным ЧХУ, корригировало, но не до уровня контрольной группы, показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови (табл. 2). У животных с острой индометациновой гепатопатией мексидол корригировал, а этоксидол и соединение с шифром ХС-9 – нормализовали фагоцитарную и кислородзависимую активность гранулоцитов периферической крови (табл. 2). При ЭОП наиболее эффективным оказалось соединение ХС-9, так как нормализовало большинство параметров функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов, в то время как мексидол и этоксидол оказывали корригирующие эффекты (табл. 2).

Таблица 1

Влияние производных 3-ГП на ГИО и ГЗТ животных с экспериментальными моделями патологии органов панкреатобилиарной области ($M \pm m$)

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль-ная группа	Моделирование нарушения иммунного гомеостаза			
			Без препаратов	Введение мексидола	Введение ХС-9	Введение этоксидола
Токсическое поражение печени, вызванное введением тетрахлорметана						
АОК	тыс./орг.	26,4 ± 2,1	52,4 ± 4,2 ^{*1}	40,3 ± 3,9 ^{*1,2}	33,7 ± 4,8 ^{*2}	31,1 ± 3,7 ^{*2,3}
РМ	мг	2,43 ± 0,02	4,81 ± 0,03 ^{*1}	3,72 ± 0,02 ^{*1,2}	2,51 ± 0,03 ^{*2,3}	2,63 ± 0,21 ^{*2,3}
РК	10 ⁶	1,81 ± 0,03	3,07 ± 0,04 ^{*1}	2,84 ± 0,02 ^{*1,2}	1,91 ± 0,07 ^{*2,3}	1,84 ± 0,05 ^{*2,3}
Токсическое поражение печени, вызванное введением индометацина						
АОК	тыс./орг.	26,4 ± 2,1	13,7 ± 1,8 ^{*1}	14,2 ± 2,0 ^{*1}	19,2 ± 1,3 ^{*1-3}	24,2 ± 2,1 ^{*2-4}
РМ	мг	2,43 ± 0,02	1,24 ± 0,02 ^{*1}	1,3 ± 0,04 ^{*1}	2,01 ± 0,03 ^{*1-3}	2,5 ± 0,05 ^{*2-4}
РК	10 ⁶	1,81 ± 0,03	0,31 ± 0,02 ^{*1}	1,02 ± 0,04 ^{*1}	1,71 ± 0,2 ^{*2,3}	1,42 ± 0,23 ^{*1,3,4}
Экспериментальный острый панкреатит						
АОК	тыс./орг.	26,4 ± 2,1	7,7 ± 1,8 ^{*1}	14,2 ± 2,0 ^{*1,2}	26,2 ± 1,3 ^{*2,3}	25,2 ± 1,1 ^{*2,3}
РМ	мг	2,43 ± 0,02	0,24 ± 0,01 ^{*1}	2,3 ± 0,02 ^{*2}	2,51 ± 0,02 ^{*2}	2,5 ± 0,05 ^{*2}
РК	10 ⁶	1,81 ± 0,03	0,11 ± 0,03 ^{*1}	1,72 ± 0,05 ^{*2}	1,71 ± 0,06 ^{*2}	1,82 ± 0,03 ^{*2}

Примечание (здесь и далее). Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Результаты функциональных проб на эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расслабление сосудов у животных с гепатобилиарной патологией на фоне лечения мексидолом, этоксидолом и ХС-9 позволили установить, что исследуемые

препараты снижали КЭД, при этом максимальной эффективностью при всех изученных видов патологии обладало соединение с шифром ХС-9, использование которого позволило снизить КЭД до контрольных значений.

Таблица 2

Коррекция изменений функциональной активности нейтрофилов периферической крови у животных ОТПП и ЭОП производными 3-ГП ($M \pm m$)

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Без препаратов	Введение мексидола	Введение ХС-9	Введение этоксида
Токсическое поражение печени, вызванное введением тетрахлорметана						
ФИ	%	77,5 ± 2,6	55,6 ± 3,5 ^{*1}	63,7 ± 3,6 ^{*1,2}	63,7 ± 3,9 ^{*1,2}	72,2 ± 2,3 ^{*2-4}
ФЧ	абс.	2,18 ± 0,03	1,48 ± 0,11 ^{*1}	1,77 ± 0,12 ^{*1,2}	1,71 ± 0,11 ^{*1,2}	1,8 ± 0,12 ^{*1,2}
НСТ-сп.	mOD	0,85 ± 0,04	1,54 ± 0,12 ^{*1}	0,96 ± 0,04 ^{*1,2}	0,84 ± 0,03 ^{*2,3}	0,45 ± 0,08 ^{*1-4}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31 ± 0,03	2,03 ± 0,1 ^{*1}	1,61 ± 0,08 ^{*1,2}	1,27 ± 0,19 ^{*2,3}	0,86 ± 0,14 ^{*1-4}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6 ± 0,07	2,23 ± 0,11 ^{*1}	1,97 ± 0,12 ^{*1,2}	1,98 ± 0,11 ^{*1,2}	0,92 ± 0,13 ^{*1-4}
Токсическое поражение печени, вызванное введением индометацина						
ФИ	%	77,5 ± 2,6	69,1 ± 2,1 ^{*1}	70,8 ± 2,4 ^{*1}	75,3 ± 3,3 ^{*2,3}	76,6 ± 1,6 ^{*2,3}
ФЧ	абс.	2,18 ± 0,03	0,6 ± 0,06 ^{*1}	1,5 ± 0,08 ^{*1,2}	1,98 ± 0,17 ^{*2,3}	2,0 ± 0,12 ^{*2,3}
НСТ-сп.	mOD	0,85 ± 0,04	1,10 ± 0,05 ^{*1}	1,01 ± 0,09 ^{*1}	0,79 ± 0,06 ^{*2,3}	0,81 ± 0,05 ^{*2,3}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31 ± 0,03	1,90 ± 0,07 ^{*1}	1,60 ± 0,09 ^{*1,2}	1,28 ± 0,08 ^{*2,3}	1,30 ± 0,09 ^{*2,3}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6 ± 0,07	2,3 ± 0,12 ^{*1}	2,01 ± 0,09 ^{*1,2}	1,57 ± 0,08 ^{*2,3}	1,50 ± 0,07 ^{*2,3}
Моделирование экспериментального острого панкреатита						
ФИ	%	77,5 ± 2,6	50,3 ± 2,8 ^{*1}	65,1 ± 2,9 ^{*1,2}	75,3 ± 4,1 ^{*2,3}	63,4 ± 3,1 ^{*1,2,4}
ФЧ	абс.	2,18 ± 0,03	1,2 ± 0,08 ^{*1}	1,9 ± 0,07 ^{*1,2}	2,3 ± 0,11 ^{*2,3}	1,8 ± 0,06 ^{*1,2,4}
НСТ-сп.	mOD	0,85 ± 0,04	2,55 ± 0,08 ^{*1}	1,70 ± 0,03 ^{*1,2}	1,13 ± 0,15 ^{*2,3}	1,76 ± 0,02 ^{*1,2,4}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31 ± 0,03	3,74 ± 0,06 ^{*1}	1,92 ± 0,04 ^{*1,2}	1,18 ± 0,13 ^{*2,3}	1,91 ± 0,04 ^{*1,2,4}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6 ± 0,07	3,85 ± 0,07 ^{*1}	1,99 ± 0,03 ^{*1,2}	1,43 ± 0,18 ^{*2,3}	1,98 ± 0,03 ^{*1,2,4}

Заключение

Таким образом, проведенные исследования указывают на выраженные иммуномодулирующие и эндотелиопрефективные свойства производных 3-ГП (в большей степени этоксида и соединения ХС-9) в условиях токсического поражения печени, вызванного различными по природе и механизму действия гепатотропными токсикантами и экспериментального острого панкреатита. Исследованные производные 3-ГП обладают выраженными, по всей видимости, опосредованными иммуномодулирующими эффектами, корректируя показатели иммунного гомеостаза как в условиях повышенной, так и в условиях сниженной иммунной реактивности. Учитывая, что формирование иммунного ответа в норме и при патологии зависит от наличия и активности гуморальных факторов, выделяемых клетками селезенки в ответ на антигенный стимул [12, 13, 21], можно допустить, что иммуномодулирующий эффект этих соединений связан с влиянием на выработку гуморальных факторов как иммунными, так и клетками различных органов и тканей (в первую очередь гепатоцитами) при измененной иммунной реактивности в условиях патологии, характеризующейся нарушением процессов перекисного окисления липидов и, как следствие, нарушением целостности клеточных мембран, развитие эндотелиальной дисфункции [10, 12, 14].

Список литературы

1. Авдеева Е.В., Конопля А.И., Сернов Л.Н. Влияние производных оксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина на функциональную активность полинуклеаров крыс // Вестн. Уральской мед. академ. науки. – 2006. – № 3–1 (14). – С. 102–104.
2. Алехин С.А., Назаренко Д.П., Емельянов Р.А. Моделирование острого панкреатита. – Курск: Изд-во КГМУ, 2006. – 78 с.
3. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 84–91.
4. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Быханова О.Н. и др. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе под действием антиоксидантной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 51–54.
5. Гаврилук В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита // Человек и его здоровье. – Курск, 2007. – № 3. – С. 29–36.
6. Гаврилук Е.В., Конопля А.И., Михин В. П. Иммуно-ные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором // Человек и его здоровье. – Курск, 2008. – № 4. – С. 54–60.
7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
8. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н.Г., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54–60.
9. Карпов Ю.А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 2. – С. 69–73.
10. Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. – Курск: Изд-во КГМУ, 2013. – 162 с.
11. Конопля А.И., Гаврилук В.П., Костин С.В. Нарушения иммунного статуса и перекисного окисления липидов при разлитом аппендикулярном перитоните у детей // Человек и его здоровье. – 2010. – № 1. – С. 34–39.
12. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Гаврилук В.П. и др. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – 190 с.
13. Лазарев А.И., Гаврилук В.П., Конопля А.И. и др. Эритроцитозависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств. – Курск: КГМУ, 2008. – 327 с.
14. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Конопля А.И. и др. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза – Курск: КГМУ, 2006. – 329 с.
15. Лазаренко В.А., Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Конопля А.И. Коррекция иммунометаболических нарушений у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Человек и его здоровье. – Курск, 2010. – № 2. – С. 77–83.
16. Пехова К.А., Михин В.П., Гаврилук Е.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 172–173.

References

1. Avdeeva E.V., Konoplj A.I., Sernov L.N. Vliyanie proizvodnykh oksinikotinovoy kisloty i 3-oksipiridina na funktsionalnuyu aktivnost polinuklearov krysa // Vestn. Uralskoy med. akadem. nauki. 2006. no. 3–1 (14). pp. 102–104.
2. Alehin S.A., Nazarenko D.P., Emeljanov R.A. Modelirovanie ostrogo pankreatita. Kursk: Izd-vo KGMU, 2006. 78 p.
3. Vorobeva E.N., Shumacher G.I., Horeva M.A., Osipova I.V. Disfunktsiya jendotelija kljuchevoe zveno v patogeneze ateroskleroza // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010. no. 2. pp. 84–91.
4. Vlasov A.P., Bunyatjan N.D., Byhanova O.N. i dr. Vostanovlenie detoksikatsionnoj sposobnosti organizma pri jendotoksikoze pod dejstviem antioksidantnoj terapii // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2013. T. 22, no. 1. pp. 51–54.
5. Gavriljuk V.P., Nazarenko P.M., Konoplj A.I. Strukturno-funktsionalnye naru-sheniya jeritrocytov jeritrocytov i ih korrektsija u bolnykh s legkim i tjazhelym techeniem ostrogo pankreatita // Chelovek i ego zdorove. Kursk, 2007. no. 3. pp. 29–36.
6. Gavriljuk E.V., Konoplj A.I., Mihin V. P. Immunnye i oksidantnye narusheniya u bolnykh ostrym infarktom miokarda i ih korrektsija meksikorom // Chelovek i ego zdoro-ve. Kursk, 2008. no. 4. pp. 54–60.
7. Gubler E.V., Genkin A.A. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh. L.: Medicina, 1973. 141 p.
8. Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N.G., Zagidullin Sh.Z. Znachenie dis-funkcii jendotelija pri serdechno-sosud-

istyh zabolevanijah i metody ee medikamentoznoj korrekcii // Radiologija. 2010. no. 5. pp. 54–60.

9. Karpov Ju.A. Disfunkcija arterialnogo jendotelija i ee znachenie dlja ocenki pro-gnoza u bolnyh serdechno-sosudisty-mi zabolevanijami // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2010. no. 2. pp. 69–73.

10. Konopljaja A.I., Lazarenko V.A., Loktionov A.L. Vzai-mosvjaz immunometabolicheskih i jeritrocitarnyh narush-enij s jetiologiej ostrogo pankreatita. Kursk: Izd-vo KGMU, 2013. 162 p.

11. Konopljaja A.I., Gavriljuk V.P., Kostin S.V. Narushenija immunnogo statusa i perekisnogo okislenija lipidov pri razlitom appendikuljarnom peritonite u detej // Che-lovek i ego zdorove. 2010. no. 1. pp. 34–39.

12. Konopljaja A.I., Prokopenko L.G., Gavriljuk V.P. i dr. Strukturno-funkcionalnye svojstva jeritrocitov v norme i pri pa-tologii. Kursk: Izd-vo KGMU, 2011. 190 p.

13. Lazarev A.I., Gavriljuk V.P., Konopljaja A.I. i dr. Jeritroc-it-zavisimye jeffekty lekarstvennyh i fizioterapevticheskikh sred-stv. Kursk: KGMU, 2008. 327 p.

14. Lazareva G.A., Brovkina I.L., Konopljaja A.I. i dr. Im-munometabolicheskie jeffek-ty reguljatorov jenergeticheskogo obmena pri narushenii homeostaza Kursk: KGMU, 2006. 329 p.

15. Lazarenko V.A., Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Kon-oplja A.I. Korrekcija immuno-metabolicheskikh narushenij u bolnyh s kriticheskoj ishemiej nizhnih konechnostej atero-skle-roticheskogo geneza // Chelovek i ego zdorove. Kursk, 2010. no. 2. pp. 77–83.

16. Pehova K.A., Mihin V.P., Gavriljuk E.V., Konopljaja A.I. Immunometabolicheskie narushenija pri gipertonicheskoj bolez-ni razlichnoj stepeni tjazhesti // Vestnik novyh me-dicinskih teh-nologij. 2012. T. HIN, no. 1. pp. 172–173.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и спе-циализированных клинических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор ка-федры госпитальной терапии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный нацио-нальный исследовательский университет», г. Белгород.