

На правах рукописи

МИКАЕЛЯН Павел Керопович

**Оптимизация лечебно-хирургической тактики при остром
билиарном панкреатите с учетом тяжести заболевания
и показателей иммунореактивности
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 – хирургия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Локтионов Алексей Леонидович**

Официальные оппоненты:

Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, заведующий кафедрой.

Натальский Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) составляет не менее 40 случаев на 100 000 населения, проживающего на территории РФ, из которых до 10-15% составляют пациенты с тяжелыми формами. Летальные исходы ОП не имеют тенденции к снижению и наблюдаются у 30% от числа госпитализированных больных, в 80% из которых по данным патологоанатомических вскрытий обнаруживается тяжелая форма заболевания. Гнойные осложнения ОП настолько разнообразны по форме и локализации, что требуют практически индивидуального подхода к лечению каждого конкретного пациента. Обсуждаемой и недостаточно однозначной в настоящее время остается хирургическая тактика при различных по этиологии формах ОП, которая во многом зависит от тяжести общего состояния пациента, без учета причин развития болезни. В связи с этим лечебно-хирургический алгоритм при ОП требует не только понимания патогенетических механизмов, но и формирования подходов, обеспечивающих профилактику и улучшающих результаты лечения различных по степени тяжести и по этиологии форм ОП (Лазаренко В.А. и др., 2016; Бейшеналиев А.С. и др., 2017; Парфенов И.П. и др., 2017; Волков В.Е. и др., 2019; Власов А.П. и др., 2020; Yang D. et al., 2016; Voxhoorn L. et al., 2020).

Основной причиной развития острого билиарного панкреатита (ОБП) является блок желчеоттока в дистальном отделе холедоха, с последующим развитием рефлюкса в панкреатический проток, как следствие, развитием ОП на фоне внутрипротоковой активации ферментов поджелудочной железы. Очевиден и тот факт, что ОП является результатом взаимодействия местных и системных адаптивных реакций организма, в первую очередь регуляторных – нервной, эндокринной и иммунной. Экспериментальные исследования предполагают, что прогноз ОП напрямую зависит от степени некроза поджелудочной железы и интенсивности мультисистемной органной дисфункции (Лазаренко В.А. и др., 2013; Натальский А.А., 2018; Власов А.П., 2019; James T.W., Crockett S.D., 2018; Iyer H. et al., 2020).

Степень разработанности темы

Согласно существующим национальным клиническим рекомендациям (НКР), в современных клиниках используется трехстепенная классификация ОП: легкий, среднетяжелый и тяжелый. В настоящее время среди основных по значимости патогенетических факторов ОП различные авторы выделяют четыре. К иницирующим факторам относятся трипсин, химотрипсин, фосфолипаза-А₂, липаза и др.), ко вторым по значимости – ферменты, активирующие калликреин-кининовую систему, в результате чего образуются брадикинин, гистамин, серотонин, увеличивающие сосудистую проницаемость, приводящие к нарушениям микроциркуляции, гипоксии и ацидозу тканей. К третьим по значимости факторам относят клетки иммунной системы, которые в условиях ОП

в случае развития ССВО и гипоксии продуцируют IL-1, IL-6 и IL-8, TNF, фактор активации тромбоцитов, простагландины, тромбоксан, лейкотриены, оксид азота, вызывающие нарушения регуляторных функций иммунитета. К факторам агрессии четвертого порядка относятся медиаторы воспалительной реакции, ферментативные системы, метаболиты различной природы, образующиеся в тканях поджелудочной железы, адипоцитах, кишечной стенке, полости брюшины (Ивануса С.Я. и др., 2017; Мизгирев Д.В. и др., 2019; Schmidt A.I. et al., 2017; Gori E. et al., 2019).

Понимание основных механизмов ОП включает не только определение присутствующих медиаторов, но и прогнозирование появления других, а также изменений содержания имеющихся. Это позволит не только оценить степень воспаления, но и использовать эти маркеры с прогностической целью, чтобы улучшить результаты лечения ОП и его осложнений (Ризаев К.С. и др., 2017; Колесников С.А. и др., 2018; Халидов О.Х. и др., 2018; Huang Z. et al., 2020).

Недостаточно изученным направлением фармакотерапии ОП является применение новых способов с включением в стандартное лечение иммуномодуляторов и антиоксидантов. Необходим пересмотр некоторых аспектов алгоритма диагностики и лечения ОБП, с возможной его модификацией за счет включения в фармакотерапевтический комплекс указанных групп лекарственных средств и их комбинаций для профилактики как ранних, обусловленных ферментемией, так и поздних (инфекционных) осложнений ОП (Шабунин А.В. и др., 2015; Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., 2018; Зайратьянец Г.О. и др., 2019; Shah J., Rana S.S., 2020).

Цель исследования

Оптимизация лечебно-хирургической тактики при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести с учетом оценки показателей иммунореактивности.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальную модель острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести.
2. Оценить характер, степень нарушений показателей иммунитета, их диагностическую значимость при оценке степени тяжести экспериментального острого билиарного панкреатита.
3. Оценить эффективность сочетаний ферровира, мексидола, фосфоглива и полиоксидония, эмоксипина, эссенциале Н в коррекции показателей иммунореактивности при остром экспериментальном панкреатите различной степени тяжести, влияние этих сочетаний на выживаемость подопытных животных.
4. Определить клинические и лабораторные эффекты совместного применения полиоксидония и эссенциале Н у больных острым билиарным панкреатитом легкой и средней степени тяжести.
5. Оптимизировать лечебно-хирургический алгоритм острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести с учетом динамики иммунологических показателей.

Научная новизна

1. Впервые разработана (на крысах) модель (патент № 2709220 от 17.12.2019) острого панкреатита, позволяющая экспериментально воспроизводить это заболевание с различной степенью тяжести.

2. Уточнены закономерности изменений параметров иммунитета, их диагностическая ценность при различных степенях тяжести моделируемого острого билиарного панкреатита у крыс.

3. Определена взаимосвязь клинической картины острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести с изменениями показателей иммунореактивности, позволяющая своевременно корректировать лечебно-хирургический алгоритм.

4. Установлено преимущество сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н по сравнению с ферровиром, мексидолом и фосфогливом в коррекции симптомов и показателей иммунитета при моделировании острого билиарного панкреатита различной степени тяжести.

5. Модифицирован лечебно-хирургический алгоритм у больных острым билиарно-зависимым панкреатитом с различной степенью тяжести с учетом динамики показателей иммунореактивности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Перевязка одного или одновременно двух протоков поджелудочной железы крысы с последующей однократной внутривнутрипротоковой инъекцией 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг, позволяет моделировать острый панкреатит с различной степенью тяжести, что подтверждено изменениями объективного статуса экспериментальных животных, морфологически и лабораторно при оценке показателей иммунитета. Экспериментально установлены наиболее информативные лабораторные показатели иммунного статуса, определение которых позволит прогнозировать течение острого билиарно-зависимого панкреатита, проводить оценку эффективности фармакотерапии при различной степени тяжести. Введение сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н крысам с экспериментальным острым билиарным панкреатитом различной степени тяжести по совокупности скорректированных показателей иммунореактивности эффективнее сочетания ферровира, мексидола и фосфоглива. Оценка у больных острым билиарным панкреатитом изменений TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C₃-компонента системы комплемента, ОАА позволяет проводить более точную оценку степени тяжести заболевания и своевременно корректировать лечебно-диагностический алгоритм.

Методология и методы исследования

В проведенном исследовании выполнено экспериментальное моделирование острого панкреатита различной степени тяжести. Оценка показателей иммунореактивности при моделировании на крысах острого билиарного панкреатита различной степени тяжести и у больных в клинике производилась с использованием методов иммуноферментного анализа, наборов реактивов для биохимического анализа. План диссертационного исследования составлялся с

соблюдением правил лабораторной практики РФ и в соответствии с требованиями этического комитета к проведению клинических исследований. Изменения показателей иммунореактивности, сочетания фармакологических препаратов, полученные результаты в эксперименте на животных и в клинической части работы сопоставлялись с результатами и направлениями в отечественной и зарубежной литературе по данной проблеме. Исследование выполнено на необходимом количестве экспериментальных животных, с применением современного оборудования и необходимых методов, позволивших получить объективные результаты и выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенная модель экспериментального острого панкреатита характеризуется различными по характеру и степени выраженности изменениями показателей иммунореактивности, характеризующимися провоспалительной направленностью, коррелирующими с объективной симптоматикой моделируемого заболевания, процентом выживаемости.

2. Комбинация ферровира (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, № 10), мексидола (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 10) и фосфоглива (800 мг/кг перорально в 1% крахмальной суспензии, через 24 часа, № 10) при экспериментальном остром панкреатите различной степени тяжести оказалась менее эффективной по сравнению с сочетанием полиоксидония (0,03 мг внутримышечно, через 24 часа, № 10), эмоксипина (1 мл 1% раствора разводили в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 0,5 мл готового раствора вводили внутримышечно, через 24 часа, № 10) и эссенциале Н (0,03 мл, внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 10) при оценке динамики симптомов заболевания, по числу скорректированных лабораторных показателей, а также по показателю летальности экспериментальных животных.

3. По степени диагностической значимости для клинической оценки легкой степени острого билиарного панкреатита информативными являются TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C₃-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА, при средней степени тяжести – IL-2, IL-10, C₃-компонент комплемента, ОАА.

4. Дополнительное включение в медикаментозную терапию больных с острым билиарно-зависимым панкреатитом при легкой степени комбинации полиоксидония и эссенциале Н статистически не значимо ($p > 0,05$), а при средней степени тяжести – достоверно ($p < 0,05$) корректирует клиническую симптоматику и изученные лабораторные показатели, что позволяет производить своевременно оценку и коррекцию хирургической тактики.

Личный вклад автора

Автором составлены план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, разработана экспериментальная модель и лично проводилось моделирование на крысах острого панкреатита легкой, средней и тяжелой степеней тяжести. Диссертантом выполнены: обследование пациентов с острым панкреатитом различной

степени тяжести билиарной этиологии, забор крови, анализ показателей иммунореактивности, самостоятельно проанализированы и обобщены результаты, проведено их составление в таблицах и графиках, подготовлена рукопись диссертации. Доля автора в совместных публикациях составила 85-95%.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации диссертационной работы являются логическим результатом поставленных задач, реализуемых использованием современных методов лабораторной диагностики, клинической оценки острого билиарного панкреатита различной степени тяжести в эксперименте и в клинике. Для оценки полученных результатов использованы адекватные и необходимые методы математической статистики, что позволило сделать объективные выводы, дать рекомендации и оценить дальнейшие перспективы разработки темы.

Положения диссертации представлены на XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009); II Международной научно-практической конференции «Новейшие достижения биотехнологии», посвященной 80-летию основания Национального авиационного университета (Киев, 2013); XX Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 2014); XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015); XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени акад. В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), на межкафедральном заседании кафедр хирургического профиля ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (2020).

Публикации

По материалам квалификации на степень опубликовано 10 работ, 3 из них в изданиях, которые соответствуют требованиям ВАК РФ, 1 – в издании, которое входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, WoS (ESCI)). В них содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации. Получен патент на изобретение (№ 2709220 от 17.12.2019) РФ.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в учебные программы и применяются в лекционных занятиях и на семинарах кафедр хирургического профиля: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки. Материалы также внедрены в работу бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 4 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения результатов, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 144 отечественных и 58 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Воспроизведение ЭОП осуществляли на 250 крысах Wistar массой от 180 до 250 г без внешних признаков заболеваний, с соблюдением правил лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Для воспроизведения легкого ЭОП экспериментальным крысам проводили лапаротомию, затем при помощи жидкого азота производили дозированное криогенное воздействие на одну из долей поджелудочной железы при помощи специального аппликатора. Спустя 3 часа у 80% крыс развивался отечный ЭОП. Последующий анализ результатов лабораторного обследования проводили только у тех животных, у которых по результатам патологоанатомического исследования имел место отечный ОП.

Моделирование деструктивных форм ЭОП средней степени тяжести и тяжелого осуществляли по разработанной методике (патент № 2709220 от 17.12.2019).

Воспроизведения модели ОП средней тяжести добивались наложением турникетов (рисунок 1в (4а), рисунок 1в (4б)) на общий желчный проток (рисунок 1в (1)) выше и ниже места впадения дистального протока поджелудочной железы (рисунок 1в (2)) и введения по катетеру 50% раствора желчи в дозе 0,2 мг/кг (рисунок 1в (3)), с последующей перевязкой данного протока (рисунок 1в (5)), в результате чего наблюдается формирование ОП средней степени тяжести (рисунок 1в). Моделирование ОП тяжелой степени достигается наложением двух турникетов на общий желчный проток выше места впадения дистального протока поджелудочной железы (рисунок 1г (1)) и ниже места впадения проксимального протока добавочной доли поджелудочной железы (рисунок 1г (2)), введением 50% раствора желчи в дозе 0,2 мг/кг (рисунок 1г (3)), с последующей перевязкой двух протоков поджелудочной железы крысы (рисунок 1г (4а), рисунок 1г (4б)). Во всех случаях перевязка протоковой системы поджелудочной железы происходит через 15 мин, затем турникеты снимаются, рана послойно ушивается.

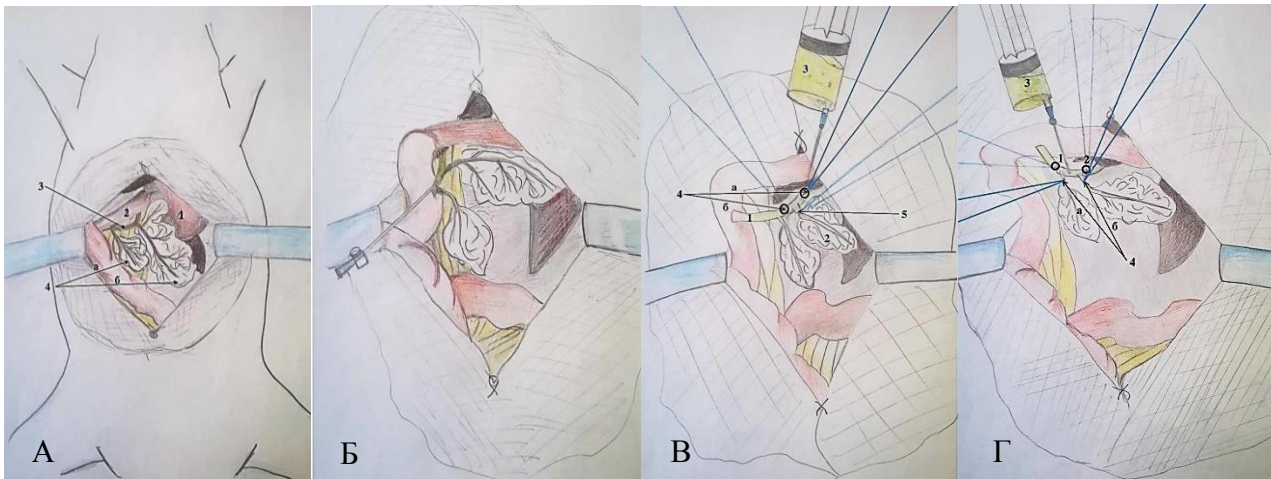


Рисунок 1 – Схема моделирования острого деструктивного панкреатита.

Экспериментальные модели ОП воспроизводили за 5 суток до окончания эксперимента. Всех крыс с ЭОП (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) делили на 3 группы: 1 – без введения препаратов 2 – с применением комбинации ферровира (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, № 10), мексидола (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 10) и фосфоглива (800 мг/кг перорально в 1% крахмальной суспензии, через 24 часа, № 10) и 3 – с применением комбинации полиоксидония (0,03 мг внутримышечно, через 24 часа, № 10), эмоксипина (1 мл 1% раствора разводили в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 0,5 мл готового раствора вводили внутримышечно, через 24 часа, № 10) и эссенциале Н (0,03 мл, внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 10). В качестве контроля исследовали лабораторные показатели у 15 интактных крыс.

Оценку иммунного статуса производили по показателям формирования клеточной и гуморальной форм иммунного ответа на введении эритроцитов барана определяли: количество иммунных антителообразующих клеток (АОК) в селезенке (Зауэр Х., 1997), разницу масс (РМ) регионарного и контрлатерального лимфатических узлов через 24 часа после введения разрешающей дозы ЭБ (на 6-е сутки после сенсibilизации ЭБ) (Мальберг К., Зигль Э., 1987). Исследовали процессы фагоцитоза гранулоцитов по фагоцитарному показателю (ФП), числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) (Медведев А.Н., Чаленко В.В., 1991). Кислородзависимую – по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Зинкин В.Ю., Годков В.Г., 2004). Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность каталазы с применением готовых коммерческих наборов. Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления Твина-80 до МДА; уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{ON}) – по реакции Грисса.

Клинические наблюдения проводили в хирургическом отделении ОБУЗ «Курская городская клиническая больница № 4». Было обследовано 46 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет с различным по степеням тяжести

ОБП, из которых в исследование были включены 23 больных с ОБП легкого течения, для лечения которых требовалось только использование малоинвазивных хирургических методов, и 23 пациента с ОБП среднетяжелого течения, для лечения которых и предотвращения осложнений панкреонекроза, хирургического лечения желчнокаменной болезни использовали только малоинвазивные методы.

Критериями для включения в исследование служили: верифицированный диагноз ОБП; показатель суммы баллов по шкале АРАСНЕ II не более 6; лица, поступающие в стационар не позднее 3 суток с момента манифеста заболевания; отсутствие обострения сопутствующей патологии; переносимость всех исследованных в работе лекарственных средств; письменное информированное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет; общее состояние больных тяжелое и крайне тяжелое; пациенты с обострением либо с неполной ремиссией сопутствующей соматической патологии, с онкопатологией и аллергической реакцией на проводимое лечение и отказавшиеся от проводимого исследования.

Рандомизация больных с ОП проводилась по способу лечения, сопутствующей патологии, осложнениям, длительности и этиологии заболевания.

Базисное лечение больных с различными по степени тяжести формами ОБП проводили в соответствии с утвержденными в 2015 году на Всероссийском съезде хирургов национальными клиническими рекомендациями. Обе группы больных с ОБП легкого и среднетяжелого течения делились на 2 подгруппы, одна из которых получала стандартную фармакотерапию, во второй дополнительно применяли сочетание полиоксидония (6 мг, внутривенно капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы, через 48 часов, № 5) и эссенциале Н (10 мл (500 мг), внутривенно капельно на 200 мл 5% раствора, через 24 часа, № 5).

Изучение показателей иммунореактивности проводили в плазме крови (TNF, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, G-КСФ, IF α , IF γ , IL-4, IL-10, IL-1Ra, C₃, C₄-компонентов системы комплемента, фактора Н и С₁-ингибитора) с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Исследовали активность фагоцитоза и кислородзависимый метаболизм гранулоцитов (Медведев А.Н., Чаленко В.В., 1991; Щербаков В.И., 1989). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных систем оценивали по вышеописанным методикам.

Статистическая обработка результатов исследования

В экспериментальных исследованиях достоверность изменений параметров иммунореактивности определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием t-test. Различия оценивали как достоверные при $p=0,05$. Для расчетов использовали программу для статистического анализа Microsoft Excel 7.0.

В клинических исследованиях статистическую обработку результатов исследования и существенность различий производили по U-критерию (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973). Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$. Кроме того, определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальная часть

В группе животных с легким ЭОП установлено снижение иммунных АОК в селезенке, РК и РМ регионарного и контрлатерального лимфатических узлов, угнетение показателей фагоцитарной и повышение кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови (в НСТ-тестах спонтанном и стимулированном неопсонизированным и опсонизированным зимозаном, коэффициентов КАн, КАо). Обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов (повышение МДА и АГП), незначительное повышение $СМ_{NO}$ при отсутствии изменений активности каталазы и ОАА.

Введение животным с легким ЭОП комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив нормализовало развитие гуморальной, корригировало, но не до показателей здоровых животных формирование клеточной (РМ, РК) формы иммунного ответа, полностью нормализовало функциональную активность нейтрофилов периферической крови и оксидантные показатели. Введение комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовало сниженные показатели гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, функциональную активность гранулоцитов периферической крови, оксидантные показатели, содержание $СМ_{NO}$.

В группе животных, не получавших препараты, послеоперационная летальность составила 6,7%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 5,4%, при совместном введении препаратов эссенциале Н, иммуностимулятора полиоксидония и ангиопротектора эмоксипина летальность была минимальной и составляла 4,5%.

При моделировании ЭОП средней степени тяжести у крыс обнаружено более выраженное, по сравнению с легкой формой ЭОП, снижение количества иммунных АОК в селезенке, РМ и РК регионарного и контрлатерального лимфатических узлов, показателей фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), повышение параметров кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, АГП и МДА, одного из показателей функционального резерва нейтрофилов периферической крови – КАн, на фоне снижения КО и нормального КАо. Сочетание ферровира, мексидола и фосфоглива нормализовало количество иммунных АОК в селезенке крыс, корригировало процессы фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), содержание продуктов перекисного окисления липидов, активность каталазы, ОАА, повышало в плазме крови уровень $СМ_{NO}$, но не влияло на показатели, характеризующие клеточный иммунитет, кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови. Комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовала число иммунных АОК в селезенке, показатели

фагоцитоза, корригировала, но не до нормы РМ и РК, НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном, содержание АГП и МДА, ОАА. Имело место повышение резервов КАН и КАо, активности каталазы и уровня стабильных метаболитов оксида азота. В группе животных, не получавших препараты, послеоперационная летальность составила 14,7%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 12,9%, при совместном введении гепатопротектора эссенциале Н, иммуностимулятора полиоксидония и ангиопротектора эмоксипина летальность составляла 11,8%. Существенных статистических различий в проценте летальности в группах с ОП, получавших комбинации препаратов, не было.

По сравнению с другими группами крыс при моделировании тяжелого ЭОП оказались максимально сниженными АОК, РМ и РК, фагоцитарная активность нейтрофилов, активность каталазы и ОАА, значительно повышенные показатели кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Введение экспериментальным животным с тяжелой формой ЭОП сочетания ферровир, мексидол, фосфоглив не влияло на сниженные показатели гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, ОАА, корригировало, но не до показателей контрольной группы функциональную активность нейтрофилов периферической крови, каталазы, содержание SM_{NO} . Применение комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при тяжелом ЭОП корригировало, но не до уровня нормы АОК, РМ, РК, ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. тест и НСТ-ст., концентрацию МДА и АГП, активность каталазы, ОАА и уровень SM_{NO} .

В группе крыс, не получавших препараты, послеоперационная летальность составила 22,4%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 19,8%, при введении комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н летальность была 19,6%. То есть аналогично предыдущей группе существенных различий в проценте летальности в группах с ОП, получавших комбинации препаратов, не было.

При оценке матрицы множественных корреляций иммунных и оксидантных показателей при ЭОП легкой степени суммарно между параметрами иммунитета и оксидантного статуса выявлено 48 достоверных корреляций. При ЭОП средней степени тяжести суммарное количество корреляций было 43. При моделировании ЭОП тяжелой степени коррелировали все показатели иммунной и оксидантной систем (50 достоверных корреляций).

Клиническая часть

При госпитализации в отделении хирургии все поступающие с ОБП легкого течения (23 человека) жаловались на выраженный болевой синдром опоясывающего характера, локализованный преимущественно в верхних отделах живота, тошноту, различной интенсивности рвоту, значительную слабость. Из анамнеза болезни четко выявлен факт принятия жирной и/или жареной пищи. Объективно: при осмотре резкие боли и напряжение верхних отделов живота при пальпации. У всей группы больных при пальпации выявлена напряженная

болезненность дна желчного пузыря. Перитонеальные симптомы у всех были отрицательные.

При госпитализации всем проводили УЗ исследование органов брюшной полости, где выявляли конкременты желчного пузыря: микролитиаз – 18 пациентов ($p < 0,05$), а крупные конкременты у 5 больных. Из 23 больных у 9 человек по заключению УЗ исследования имелись признаки острого холецистита, в 13 случаях стенка желчного пузыря не имела патологических нарушений. У 11 пациентов отмечалась желчная гипертензия I-II типа. Со стороны ПЖ выявлено увеличение в 1,5-1,6 раза ее размеров по сравнению с нормой.

Эндоскопически в 4 случаях был выявлен вклиненный конкремент большого сосочка двенадцатиперстной кишки, ввиду чего была произведена экстренная эндоскопическая папиллотомия на конкременте с последующей ретроградной холангиографией, во всех остальных случаях выполняли антеградные вмешательства на внепеченочных желчных путях. У 18 больных выявлен папиллит и не прямые признаки панкреатита. У 4 больных большой сосочек двенадцатиперстной кишки зрительно был без патологии.

Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография по разработанной на кафедре хирургических болезней № 2 Курского государственного медицинского университета методике выполнена 12 больным. Аналогичная операция в сочетании с антеградной эндоскопической папиллосфинктеротомией – еще 5 больным. В 2 случаях выполнялась эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а у 2 больных это вмешательство было первым этапом, затем выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Манипуляция по поводу чрескожной чреспеченочной холангиостомии, или холецистостомии, проведены еще 2 больным.

У больных с ОБП легкой степени, в лечении которых требовалось проведение малоинвазивных хирургических методов, перед вмешательством выявлен рост провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, G-КСФ), IL-4, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, снижение концентрации C₃- и C₄-компонентов системы комплемента, ФП, ФЧ, нормальный уровень IL-10 и НСТ-сп. При оценке метаболических показателей обнаружено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП), активности каталазы и СОД, а также ОАА. Стандартное лечение больных с легкой степенью тяжести ОБП в послеоперационном периоде нормализовало в плазме крови концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, МДА, АГП, НСТ-сп., корригировало содержание TNF, C₃-, C₄-компонентов системы комплемента, активность СОД, НСТ-ст., не влияло на уровень G-КСФ, активность каталазы, ОАА, но повышало уровень IL-10. Включение в комплексное лечение больных с легкой степенью тяжести ОБП полиоксидония и эссенциале Н после операции нормализовало содержание в крови IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, C₃-, C₄-компонентов комплемента, функциональную активность нейтрофилов, уровень МДА и АГП, активность каталазы, СОД и ОАА, в большей степени по сравнению со стан-

дартным лечением корригировало концентрацию TNF, G-КСФ, ФП и повышало уровень IL-10 (рисунок 2).

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, не превышала 6, что позволяло осуществлять перевод больных из реанимационного отделения в хирургическое на следующий день после операции. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию, – до 3-4 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидоний и эссенциале Н, – через 2-3 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение по НКР, составляли от 15 до 18 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор, – от 14 до 16 дней, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров поджелудочной железы.

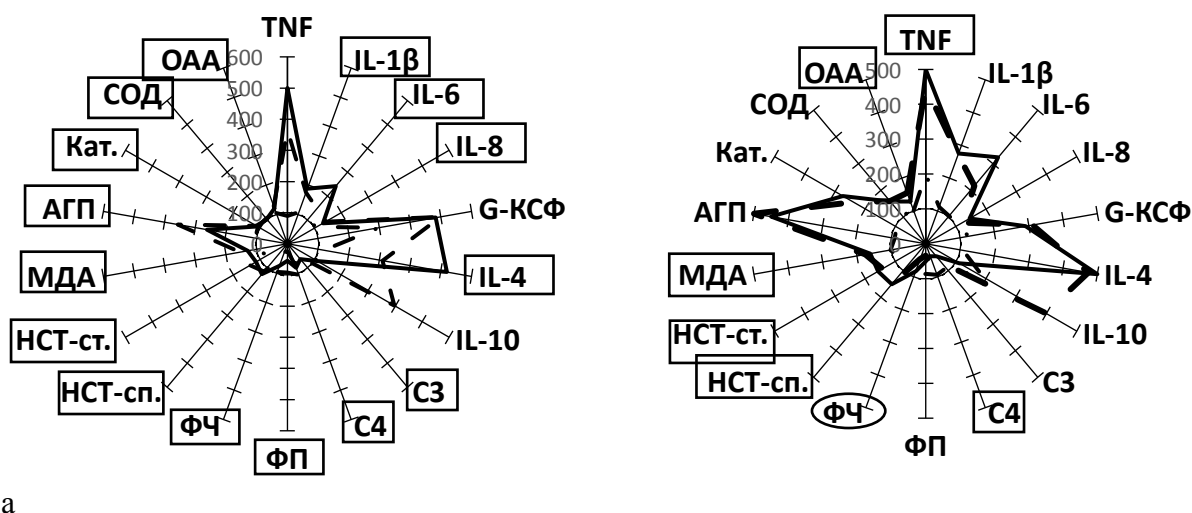


Рисунок 2 – Изменение иммунных и метаболических показателей у больных ОБП легкой и средней степени тяжести до и после оперативного лечения и дополнительного применения полиоксидония и эссенциале Н.

- Обозначения: 1 – радиус окружности – показатели здоровых доноров;
 2 – — — — показатели больных ОБП легкой (а) и средней степени (б) тяжести до лечения;
 3 – - - - показатели больных с ОБП легкой и средней степени тяжести после стандартного лечения;
 4 – — · — показатели больных с ОБП легкой и средней степени тяжести после стандартного лечения + полиоксидоний, эссенциале Н;
 5 – ○ — показатель, нормализованный стандартным лечением ($p > 0,05$);
 5 – □ — показатель, дополнительно нормализованный стандартным лечением + полиоксидоний, эссенциале Н ($p > 0,05$).

Примечание: при легкой степени ОБП ни один показатель базисной фармакотерапией нормализован не был.

Применение коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволило установить связи между наиболее измененными лабораторными показателями и клинической симптоматикой у больных с легкой степенью тяжести ОП. Полученные данные позволяют рекомендовать для оценки динамики течения заболевания и эффективности лечения при легкой степени тяжести ОП: TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C₃-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА.

У больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести при поступлении в стационар отмечался стойкий болевой синдром, плохо купируемый применением анальгетиков и спазмолитиков. Все пациенты предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром опоясывающего характера, локализованный преимущественно в верхних отделах живота, тошноту, различной интенсивности рвоту, значительную слабость. Из анамнеза болезни четко выявлен факт принятия жирной и/или жареной пищи, из-за чего появился резкий болевой синдром, локализованный в области эпигастрия, не купирующийся спазмолитиками, что и послужило причиной оказания специализированной медицинской помощи. Объективно: общее состояние больных этой группы было не выше среднетяжелого, а явления транзиторной органной недостаточности, оцениваемой по шкале APACHE II имели место не более 48 часов, что потребовало проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Объективно: при осмотре резкие боли и напряжение верхних отделов живота при пальпации. У 20 пациентов выявлена напряженная болезненность дна *esica fellea*.

При госпитализации всем проводили УЗ исследование органов брюшной полости, где выявляли конкременты желчного пузыря: микролитиаз – 21 пациент ($p < 0,05$), а крупные конкременты у 2 больных. Из 22 больных у 4 человек по заключению УЗ исследования имелись признаки острого холецистита, у остальных – признаки хронического холецистита.

У 12 пациентов отмечалась желчная гипертензия I-II типа. Со стороны *pancreas* выявлено увеличение в 1,7 раза ее размеров по сравнению с нормой, нечеткость и размытость ее контуров наблюдалась у 20 больных, у всех больных этой группы были обнаружены экссудативные скопления брюшной полости, в 11 случаях в послеоперационном периоде – развитие парапанкреатического инфильтрата.

У 4 больных диагностирован вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки, ввиду чего была произведена экстренная эндоскопическая папиллосфинктеротомия на конкременте, с последующей ретроградной холангиографией. У 15 больных обнаружены явления папиллита и косвенные признаки панкреатита. У 7 пациентов большой сосочек двенадцатиперстной кишки визуально был не изменен.

Объем оперативных вмешательств, так же как и при легком ОП билиарной этиологии, был представлен малоинвазивными хирургическими вмешательствами. Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография выполнена 13 больным. Такая же операция в сочетании с антеградной папиллосфинктеротомией – еще 4 больным. Эндоскопиче-

ская папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция 2 пациентам. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а в последующем лапароскопическая холецистэктомия – 2 больным. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия либо холецистостомия – 2 пациентам.

У больных с ОБП средней степени тяжести до лечения в сопоставлении со здоровыми установлен рост в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β), IL-2, IL-4, C₄-компонента комплемента, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови и снижение – IL-1Ra, фагоцитарной активности гранулоцитов, ингибитора системы комплемента – фактора H. Также у больных с ОБП средней тяжести в крови оказалось повышено как содержание продуктов ПОЛ (МДА и АГП), так и активность каталазы, СОД и ОАА (рисунок 2).

Стандартная фармакотерапия в послеоперационном периоде у больных с ОБП средней степени тяжести полностью нормализовала ФЧ и частично концентрацию TNF, IL-2, C₄-компонента комплемента и МДА. Включение в лечение сочетания полиоксидония и эссенциале Н у больных с ОБП средней тяжести по сравнению со стандартным лечением нормализует дополнительно TNF, содержание C₄-компонента, кислородзависимую активность нейтрофилов, концентрацию МДА и C₁-ингибитора, ОАА и повышает концентрацию IL-4, фактора H, активность каталазы и СОД (рисунок 2).

Использование коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между лабораторными показателями и клинической симптоматикой заболевания позволило выделить наиболее информативные для их дифференциальной лабораторной диагностики: содержание в плазме крови IL-2, IL-10, C₃-компонента комплемента, ОАА.

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, превышала 6 баллов не более 48 часов. В этой связи в сроки от 48 до 72 часов больные получали интенсивную терапию в условиях анестезиолого-реанимационного отделения. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 4-5 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидония и эссенциале Н, – через 3-4 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение, по НКР составляли от 20 до 25 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор, – от 18 до 22, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров поджелудочной железы. Разница в сроках госпитализации в этой группе больных статистически значимая ($p < 0,05$).

Выполненная работа дала возможность улучшить лечебно-диагностический алгоритм при остром билиарном панкреатите с учетом применения иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной терапии (рисунок 3).

ВЫВОДЫ

1. Моделирование острого панкреатита у крыс по предложенной методике (патент № 2709220) путем перевязки одного или двух протоков поджелудочной железы с последующим интрадуктальным введением 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг, позволяет воспроизводить это заболевание с различной степенью тяжести.

2. При экспериментальном остром панкреатите легкой степени тяжести установлены минимально выраженные изменения поведенческих реакций и объективного статуса лабораторных животных, супрессия формирования гуморальной (снижение количества антителообразующих клеток в селезенке крыс в 2 раза, $p < 0,05$) и клеточной форм иммунного ответа (снижение параметров в 3,6 раза, $p < 0,05$), снижение показателей фагоцитарной (в 1,2 раза, $p < 0,05$) с одновременным повышением кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови (в 2,5 раза, $p < 0,05$), повышение в плазме крови содержания метаболитов (в 2,8 раза, $p < 0,05$).

3. При экспериментальной модели средней степени тяжести обнаружено выраженное угнетение поведенческих реакций опытных животных, клинико-лабораторные признаки полиорганных нарушений, дополнительное трехкратное снижение активности каталазы ($p < 0,05$), а при экспериментальном тяжелом остром панкреатите – максимально выраженные клинические и лабораторные признаки полиорганной дисфункции, иммунной недостаточности.

4. Комбинации ферровира, мексидола, фосфоглива и полиоксидония, эмоксипина, эссенциале Н у крыс с легкой степенью тяжести экспериментального острого панкреатита сопоставимы по эффективности и характеризуются минимальной летальностью (5,4% и 4,5% соответственно, $p > 0,05$), полностью нормализуют измененные иммунные и оксидантные показатели; при средней и тяжелой степенях экспериментального острого панкреатита первое сочетание препаратов снижает летальность в группах животных до 12,9% и 19,8% соответственно, второе сочетание препаратов обладает большей клинико-лабораторной эффективностью, достоверно уменьшая (до 11,8% и 19,6% соответственно, $p < 0,05$) показатели летальности, и частично корригирует параметры иммунной и оксидантной систем.

5. Дополнительное включение полиоксидония и эссенциале Н в комплексное лечение больных острым билиарным панкреатитом легкой степени тяжести клинически и лабораторно не имеет статистических преимуществ по сравнению со стандартным лечением ($p > 0,05$), а при средней степени тяжести заболевания предложенная схема позволяет скорректировать до 78,4% показателей иммунореактивности, что коррелирует с изменениями клинической симптоматики ($p < 0,05$).

Лечебно-диагностический алгоритм



Рисунок 3 – Лечебно-диагностический алгоритм при ОБП при проведении иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии.

6. Оценка показателей иммунореактивности (TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C₃-компонента системы комплемента, МДА, активности каталазы, ОАА) при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести позволяет оптимизировать лечебно-хирургический алгоритм за счет более точной по сравнению со стандартными лабораторными методиками оценки степени тяжести заболевания: преобладание (до 70%, $p < 0,05$) показателей с I степенью расстройств свидетельствует о легком течении заболевания, наличие до 25% диагностически значимых показателей с III степенью расстройств – о средней степени тяжести заболевания ($p < 0,05$), наличие до 40% диагностически значимых показателей с III степенью расстройств – о тяжелом остром панкреатите ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать применение разработанной модели острого панкреатита различной степени тяжести, что достигается путем перевязки одного либо двух протоков поджелудочной железы крысы, с последующим однократным интрапротоковым введением 50% раствора желчи с $pH=6$, в дозе 0,2 мг/кг, при экспериментальном изучении эффективности хирургических и консервативных методов лечения этого заболевания.

2. Рекомендовать в дополнение к имеющимся в клинике лабораторным показателям исследование в крови содержания TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C₃-компонента системы комплемента, МДА, активности каталазы, ОАА для оценки динамики течения, эффективности лечения и прогноза острого билиарного панкреатита различной степени тяжести.

3. Рекомендовать в комплексном лечении больных с острым билиарным панкреатитом средней степени тяжести с целью коррекции иммунных, метаболических нарушений дополнительно к стандартному лечению использование сочетания полиоксидония (по 6 мг через день, 5 инъекций) и эссенциале Н (10 мл/сут, 5 дней).

4. Рекомендовать разработку и исследование клинико-лабораторной эффективности комбинированного лекарственного препарата, включающего иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Белково-липидный спектр мембраны эритроцитов у больных острым панкреатитом различной этиологии до и после лечения / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, С.А. Долгарева, П.К. Микаелян, И.В. Коклин // *Фундаментальные исследования*. – 2011. - № 11. – С. 316-320.**
2. Иммунные, метаболические нарушения и их дифференцированная коррекция у больных с деструктивным панкреатитом различной этиологии / А.Л. Локтионов, П.К. Микаелян, И.В. Коклин, Н.А. Конопля, О.Н. Тарасов // *Аллергология и иммунология*. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 146.
3. Коррекция цитокинсинтетической функции перитонеальных макрофагов при деструктивном панкреатите билиарной и небилиарной этиологии / И.С. Коклин, А.Л. Локтионов, П.К. Микаелян, А.И. Конопля, О.Н. Тарасов // *Аллергология и иммунология*. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 147.
4. Иммунореабилитация больных с различной этиологией острого деструктивного панкреатита / О.А. Суняйкина, П.К. Микаелян, А.И. Конопля, А.Л. Локтионов, О.Н. Тарасов // *Аллергология и иммунология*. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 287.
5. **Дифференциальная лабораторная диагностика острого билиарного и небилиарного панкреатита / А.Л. Локтионов, А.И. Козлова, Е.В. Воропаев, П.К. Микаелян, О.А. Суняйкина, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля // *Научные ведомости БелГУ. Сер.: «Медицина. Фармация»*. – 2015. – № 16, (213). Вып. 31. – С. 31-39.**
6. Показатели иммунного и оксидантного статуса при диагностике острого панкреатита билиарной и небилиарной этиологии / О.А. Суняйкина, А.И. Конопля, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова, П.К. Микаелян, Ю.Э. Азарова // *Медицинская иммунология*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 381-382.
7. Комбинированная иммуномодулирующая, антиоксидантная и мембранопротекторная терапия при различных формах острого экспериментального панкреатита / П.К. Микаелян, А.Л. Локтионов, А.В. Караулов, П.М. Назаренко, О.Н. Тарасов // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19. – С. 48-49.
8. Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести / П.К. Микаелян, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова, П.М. Назаренко // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 63-83.
9. **Экспериментальное моделирование острого панкреатита различной степени тяжести / П.М. Назаренко, А.И. Конопля, П.К. Микаелян, Д.П. Назаренко, А.Л. Локтионов, О.Н. Тарасов, Т.А. Самгина, Е.А. Лойко, О.Н. Бушмина // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 240-247.**
10. **Lazarenko V.A., Nazarenko P.M., Mikaelyan P.K., Nazarenko D.P., Loktionov A.L. Experimental Assessment of Immunoreactivity Indices and Effectiveness of Pharmacotherapy Schemes in Surgical Models of Acute Pancreatitis of Various Severity // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 7, N 1. – P. 21-26. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.63473>**

Авторские свидетельства, патенты

1. Способ моделирования острого панкреатита различной степени тяжести у крыс / П.М. Назаренко, А.И. Конопля, П.К. Микаелян, Д.П. Назаренко, А.Л. Локтионов, О.Н. Тарасов, Т.А. Самгина, Е.А. Лойко, О.Н. Бушмина // Патент на изобретение RU 2709220 С1 от 17.12.2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– ацилгидроперекиси, усл. ед.
АОК	– антителообразующие клетки, тыс./орг.
ИАФ	– индекс активации фагоцитов
Кат	– каталаза, мккат/л
КАн	– коэффициент активации на неопсонизированный зимозан
КАо	– коэффициент активации на опсонизированный зимозан
КО	– коэффициент опсонизации
МДА	– малоновый диальдегид, Нмоль * 10 ⁶ эр
НКР	– национальные клинические рекомендации
НСТ-сп.	– тест восстановления нитросинего тетразолия спонтанный
НСТ-ст. (н/з, о/з)	– тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный неопсонизированным или опсонизированным зимозаном
ОАА	– общая антиокислительная активность
ОБП	– острый билиарный панкреатит
ОП	– острый панкреатит
РМ	– разница массы лимфатических узлов
РК	– разница массы кариоцитов
СОД	– супероксиддисмутаза, у.е./мл
СМ _{NO}	– стабильные метаболиты оксида азота
СР	– степень расстройств
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
ФП	– фагоцитарный показатель
ФР	– формула расстройств
ФЧ	– фагоцитарное число
ЭОП	– экспериментальный острый панкреатит
С _{3, 4, 5}	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл
G-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
IL-1 β , 8, 4, 2, 10	– интерлейкины – 1 β , 8, 4, 2, 10
TNF	– фактор некроза опухолей

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 19.03.2021 г. Подписано в печать 22.03.2021 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 356 «А».
Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

