



# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 612.354.1:615.917.615.015.12

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ И СТЕПЕНЬЮ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ** **INTERRELATION BETWEEN CHARACTER AND DEGREE OF DISTURBANCES OF IMMUNITY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS**

**В.А. Рагулина<sup>1</sup>, М.В. Покровский<sup>2</sup>, А.И. Конопля<sup>1</sup>, В.П. Гаврилюк<sup>1</sup>**  
**V.A. Ragulina<sup>1</sup>, M.V. Pokrovskij<sup>2</sup>, A.I. Konoplj<sup>1</sup>, V.P. Gavrilyuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет

305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

<sup>1</sup> Kursk State Medical University

305041, Kursk, Karla Marksa str., 3

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup> Belgorod National Research University

308015, Belgorod, Pobeda str., 85

e-mail: nitentis@mail.ru

e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

**Резюме.** У животных в условиях экспериментального острого панкреатита установлены выраженные изменения показателей функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов, процессов перекисного окисления липидов, структурно-функциональных свойств мембраны красных клеток крови и эндотелиальной дисфункции. Определена эффективность при данной патологии использования производных 3-гидроксипиридина в коррекции нарушений иммунных, метаболических и эндотелиальной дисфункции. В этих условиях установлены взаимосвязи между эндотелио- и кардиопротективными, иммунокорректирующими, антиоксидантными и мембранопротективными эффектами производных 3-гидроксипиридина.

**Summary.** At animals in the conditions of an experimental acute pancreatitis the expressed changes of indicators of functional activity of polymorphonuclear leucocytes, processes of lipids peroxidation, structurally functional properties of a membrane of red blood cells and endothelial dysfunction are established. Efficiency is defined at the given pathology of use of derivatives 3-hydroxypyridin in correction of disturbances immune, metabolic and endothelial dysfunction. In these conditions interrelations between endotelio- and cardioprotective, immunocorective, antioxidatic and membranortotective effects of derivatives 3-hydroxypyridin are established.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, иммунитет, 3-гидроксипиридин, острый панкреатит.

**Key words:** endothelial dysfunction, immunity, 3-hydroxypyridin, acute pancreatitis.





### Введение

В настоящее время дисфункция сосудистого эндотелия рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза не только сердечно-сосудистых заболеваний. В основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции, лежат изменения продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение с точки зрения рассматриваемой проблемы имеют реактивные формы кислорода (РФК). В эту группу высоко-реактогенных молекул входят молекулярный кислород и ряд его производных, образующихся во всех аэробных клетках [Горожанская, 2010; Колпакова и др., 2014; Надеев и др., 2014].

Избыточная продукция РФК (оксидантный стресс) преодолевает защитную функцию антиоксидантных механизмов клетки. Избыток РФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода) вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. Иначе говоря, повышенное образование РФК при сосудистых нарушениях сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия. Они (особенно супероксид-анион –  $O_2^-$ ) обладают способностью тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, уменьшать его содержание в клетке. Сдвиг физиологического равновесия между NO и  $O$  в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [Марков, 2005; Гайнуллина и др., 2013; Свиридова и др., 2014].

Следует отметить, что продукция какой-либо одной РФК может вызывать образование нескольких других. Все они накапливаются в клеточной мембране и могут оказывать неблагоприятные влияния на функции клетки, что ведет, в частности, к вытеканию (утечке) плазмолеммы и дисфункции мембранно-связанных рецепторов. Конечные продукты перекисного окисления липидов, включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими, иммуносупрессорными и мутагенными свойствами. Таким образом, учитывая вышесказанное, вполне обоснованным является применение при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, различного рода антиоксидантов, иммуномодуляторов, антигипоксантов и эндотелиопротекторов [Николаев и др., 2010; Оковитый и др., 2012; Тюренков и др., 2012; Конопля и др., 2013].

Цель исследования – установление взаимосвязей между эндотелио- и кардиопротективными, иммунокорригирующими, антиоксидантными и мембранопротективными эффектами производных 3-гидроксипиридина (3-ГП) (этоксидол, соединение с лабораторным шифром ХС-9) при экспериментальном остром панкреатите (ЭОП).

### Объекты и методы исследования

Эксперименты проводили на 48 здоровых половозрелых крысах линии Вистар, массой 180-200 г. Острый панкреатит моделировали путем перевязки протока левой и правой доли поджелудочной железы и стимуляцией прозерпином трехкратно через каждый час [Гаврилюк и др., 2007].

Производные 3-ГП вводили пятикратно, через 24 часа, внутривенно в экспериментально подобранных дозах: соединение ХС-9 – 35 мг/кг, этоксидол и препарат сравнения – мексидол по 50 мг/кг.

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза (ИАФ). Кислородзависимую активность оценивали по НСТ-тестам спонтанному и стимулированному, расчетом функционального резерва нейтрофилов (ФРН). Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), ацилгидроперекисей (АГП) и стабильных метаболитов оксида азота [CMON]. Кроме этого, определяли общую сорбционную способность эритроцитов (ССЭ), сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ). Электрофорез белков мембраны эритроцитов проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля. Белки окрашивали кумаси голубым R-250. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя параметрические и непараметрические методы [Гублер, Генкин, 1973].

### Результаты и их обсуждение

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними [Николаев, 2010; Конопля и др., 2013]. С помощью корреляционного анализа осуществляли определение наличия достоверных связей между показателями эндотелиальной дисфункции, иммунной реактивности, показателей перекисного окисления липидов и структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов (внутри и межсистемная интеграция).



У интактных животных документировано наличие 15 достоверных коррелятивных связей, 9 из которых – внутрисистемные, а 6 – межсистемные (табл.). В группе животных с ЭОП отмечается снижение количества интегративных связей: до 3 внутрисистемных и 4 – межсистемных связей.

На фоне использования производных 3-ОП количество связей увеличивается: после использования мексидола – до 9 связей (5 внутрисистемных и 4 межсистемных); этоксидола – до 11 связей (5 внутрисистемных и 6 межсистемных); ХС-9 – до 18 связей (10 внутрисистемных и 8 межсистемных) (см. табл.).

Таблица

Интегративные связи между показателями эндотелиальной дисфункции, иммунной реактивности, показателей перекисного окисления липидов и структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов при ЭОП на фоне использования производных 3-гидроксипиридина (абс.)  
Integrativnye communications between indicators of endothelial dysfunction, immune reactivity, indicators of lipid peroxidation and structural and functional properties of a membrane of erythrocytes at an experimental acute pancreatitis against use of derivatives 3-hydroxypyridin

Группа крови	Корреляционные связи		
	внутрисистемные	межсистемные	Σ
Интактные животные	9	6	15
ЭОП	3	4	7
Мексидол	5	4	9
Этоксидол	5	6	11
ХС-9	10	8	18

Оценивая характер взаимосвязей показателей эндотелиальной дисфункции, иммунной реактивности, функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов, перекисного окисления липидов, структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов при моделировании патологии и использовании производных 3-ГП нами установлены как отрицательные, так и положительные взаимосвязи, при этом наибольшее их количество выявлено для такого показателя как КЭД (рис. 1).

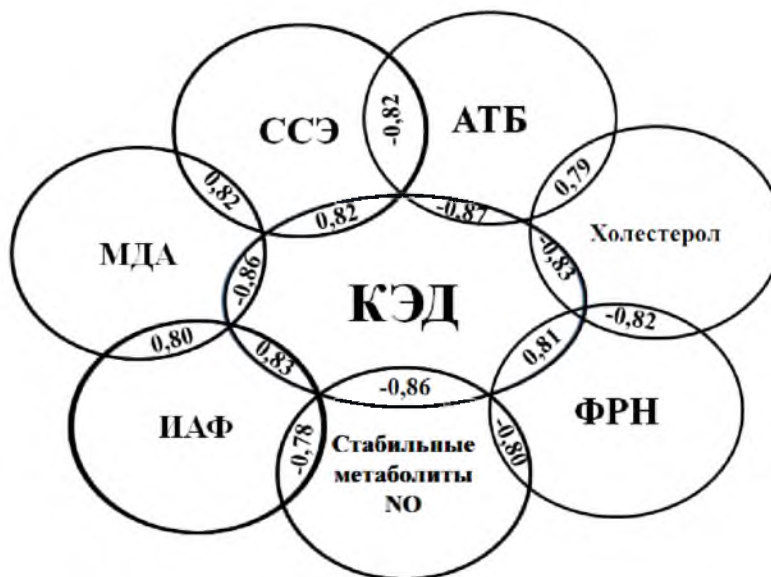


Рис. 1. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции, функционально-метаболической активностью нейтрофилов, перекисным окислением липидов, структурно-функциональными свойствами мембраны эритроцитов  
Interrelation of indicators of endothelial dysfunction, functional and metabolic activity of neutrophils, lipid peroxidation, structural and functional properties of a membrane of erythrocytes

Так, положительные корреляционные связи установлены между коэффициентом эндотелиальной дисфункции (КЭД) [Локтионова и др., 2012] и общей ССЭ, ФРН, ПАФ и отрицательные взаимосвязи между КЭД и представительностью анионтранспортирующего белка (АТБ), холестерина, уровнем СМОН и МДА (см. рис. 1). Кроме этого установлены положительные взаимосвязи между уровнем МДА и ССЭ и ПАФ; представительностью АТБ и холестерином в мембране красных клеток крови и отрицательные взаимосвязи между ССЭ и уровнем АТБ; ПАФ и СМОН (см. рис. 1).





В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью, так, как главным механизмом лежащим в основе эндотелиальной дисфункции является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид аниона вследствие увеличения окислительной активности НАДФ [Горожанская, 2010; Тюренков и др., 2013].

Образование оксида азота сопровождается его взаимодействием с супероксид-анион-радикалом с образованием пероксинитрита, который ответственен за нитрование тирозина, цитотоксичность оксида азота и за общее и перманентное повреждение тканей за счет окисления гидроксильным радикалом, а также за развитие атеросклероза. В малых дозах NO и пероксинитрит препятствуют атеросклерозу, но при наличии атеросклероза развивается токсический эффект из-за накопления пероксинитрита в атеросклеротической бляшке [Марков, 2009; Воробьева и др., 2010].

В этой связи, стратегией понижения уровня и прогрессирования атеросклероза, вызванного указанными явлениями, заключается в использовании антиоксидантов с целью сохранения NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [Оковитый и др., 2012; Свиридова и др., 2014].

В последнее время в клиническом плане большой интерес представляют синтетические антиоксиданты или препараты, обладающие антиоксидантной активностью. На рис. 2 схематически представлены возможные точки приложения фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью препаратов с антиоксидантной активностью.

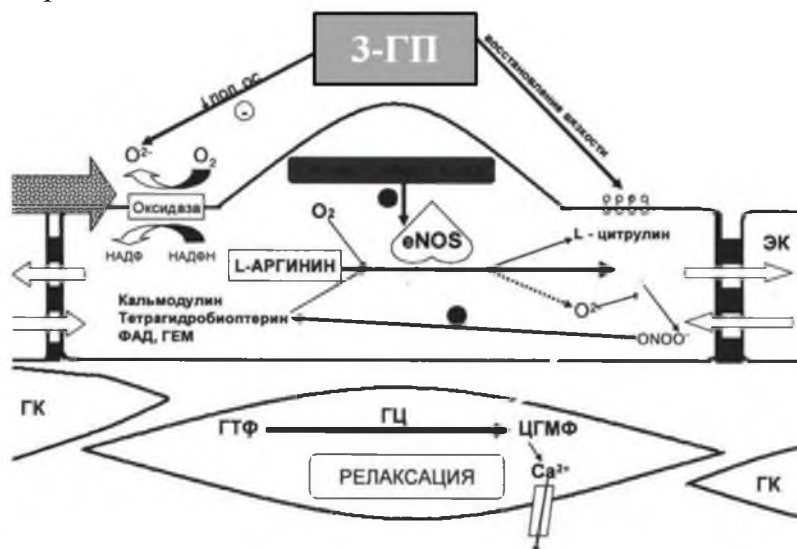


Рис. 2. Схема точек приложения фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью производных 3-гидроксипиридина  
The scheme of points of the appendix of pharmacological correction of endothelial dysfunction by means of derivatives 3-hydroxypyridin

Суммируя вышеописанные механизмы развития нарушений функции эндотелия и регуляции активности эндотелиоцитов, можно констатировать, что этому процессу присуща многостадийность [Гайнуллина и др., 2013]:

I стадия – компенсации, при которой в условиях возрастающих требований к сосудистой системе происходит повышение синтетической активности клеток эндотелия;

II стадия – промежуточная, сопровождающаяся нарушением сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы (моноцитов, провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и др.);

III стадия – декомпенсации или структурно-метаболического истощения эндотелия, сопровождающегося функциональным угасанием, гибелью и десквамацией клеток, замедлением процессов регенерации эндотелия.

Кроме указанных выше, эндотелиальной дисфункции способствуют и другие факторы, которые в свою очередь и усугубляют возникший дисбаланс биологически активных субстанций, выделяемых эндотелием.

В этой связи, принципиально возможны два основных способа повышения синтеза NO: увеличение концентрации в клетке L-аргинина и/или повышение экспрессии eNOS. Повышения уровня NO и его биоактивности можно добиться путем увеличения синтеза эндогенных нитровазодилаторов или введения экзогенных NO-доноров, преодоления действия эндогенных eNOS-ингибиторов,





увеличения доступности стимулирующих высвобождение NO эндогенных агонистов (например, ингибиторов катаболизма брадикинина), введения дополнительных количеств кофакторов биосинтеза NO, особенно тетрагидробиоптерина (который необходим для гомодимеризации NO-синтазы и переноса электронов в процессе окисления L-аргинина), цитохрома C, модуляторов редокс-состояния NO, простагландина D<sub>2</sub>, синдомицина (SIN-1). Несомненный интерес представляет возможность переноса eNOS-гена в эндотелий сосудов, обнаруживающих сниженный уровень NO («генная терапия»), но на данном этапе развития этот метод не вышел за рамки экспериментальных исследований (рис. 2).

Таким образом, эндотелий в настоящее время рассматривается как большой эндокринный орган, участвующий во многих физиологических и патологических процессах в организме, без которого не обходится ни одна регуляторная система: нервная, эндокринная и иммунная. Нарушение функции эндотелия сопровождается рядом патоморфологических изменений в организме, которые в большинстве случаев составляют патогенетическую основу заболевания. В доступной литературе, несмотря на многочисленные исследования, все еще недостаточно изучена эндотелиальная дисфункция при различных видах инфекционной патологии, что, несомненно, создает перспективы для ее дальнейшего изучения. Кроме того, перспективна разработка методов фармакологической коррекции имеющихся нарушений функции эндотелия, что позволит улучшить результаты лечения заболеваний, в основе которых лежат нарушения активности эндотелиоцитов [Азарова и др., 2011; Локтионова и др., 2012; Конопля и др., 2013].

Препараты, изученные в рамках данного исследования, обладая широким спектром фармакологических эффектов, оказывает мощное положительное влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления [Гаврилюк и др., 2008; Орлова и др., 2010; Рагулина и др., 2012].

Препараты 3-ГП являются ингибиторами свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов, они активируют супероксиддисмутазу, оказывают влияние на физико-химические свойства мембраны, повышают содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшают соотношение холестерол/фосфолипиды, уменьшают вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергообмен в клетке и таким образом защищают аппарат клеток и структуру их мембран.

В заключение можно сказать, что выяснение конкретных механизмов оксидативного стресса, приводящего к возникновению эндотелиальной дисфункции, представляет не только теоретический, но и несомненный практический интерес. Рассмотренные выше и другие аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение отмеченных нарушений – одного из ведущих факторов патогенеза целого ряда заболеваний.

#### Литература

- Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лазаренко В.А. 2011. Сравнительная эффективность различных способов иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной фармакотерапии при остром панкреатите. *Мед. иммунол.*, 13 (4-5): 514-515.
- Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. 2010. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*, 2: 84–91.
- Гаврилюк В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И. и др. 2007. Фармакологические и нефармакологические способы коррекции физико-химических свойств эритроцитов в условиях экспериментального острого панкреатита. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*, 2: 12–18.
- Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В. П. 2008. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*, 4: 54–60.
- Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. 2013. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. *Успехи физиол. наук*, 44 (4): 88–102.
- Горожанская Э.Г. 2010. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*, 6: 28–44.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. 1973. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. *Л., Медицина*, 141.
- Колпакова М.Э., Власов Т.Д., Галагудза М.М., Митрейкин В.Ф. 2014. Преко кондиционирующие эффекты физических факторов: роль активных форм кислорода. *Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова*, 100 (12): 1361–1373.
- Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. 2013. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. *Курск, КГМУ*, 162.





Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А. и др. 2012. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация, 4 (123, 17/1): 20–31.

Марков Х.М. 2005. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // Патол. физиология и эксперим. терапия, 4: 5–9.

Марков Х.М. 2009. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза. Кардиология, 49 (11): 64–74.

Надеев А.Д., Зинченко В.П., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. 2014. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода. Токсикологический вестник, 2 (125): 22–27.

Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Конопля А.И. 2010. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция. Курск, КГМУ, 223.

Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. 2012. Антигипоксанта в современной клинической практике. Клиническая медицина, 9: 63–68.

Орлова Е.А., Рагулина В.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. 2010. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза производными 3-гидроксипиридина при патологии органов панкреатобилиарной области. Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 9 (4): 759–763.

Рагулина В.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. и др. 2012. Эффективность производных 3-гидроксипиридина в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 17 (4-1, 123): 203–207.

Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотников А.В. 2014. Роль оксида азота в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Методы коррекции. Вестник интенсивной терапии, 2: 8–17.

Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Волотова Е.В. 2012. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов. Вестник РАМН, 7: 50–57.

#### Literature

Azarova Ju.Je., Sunjajkina O.A., Loktionov A.L., Konoplja A.I., Lazarenko V.A. 2011. Comparative efficiency of various ways pharmacotherapy at an acute pancreatitis. Med. Immunol., 13 (4-5): 514–515.

Vorob'eva E.N., Shumacher G.I., Horeva M.A., Osipova I.V. 2010. Endothelium dysfunction – a key link in an atherosclerosis pathogenesis. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal, 2: 84–91.

Gajnullina D.K., Kirjuhina O.O., Tarasova O.S. 2013. Oxydum of nitrogen in an endothelium of vessels: regulation of production and action mechanisms. Uspehi fiziol. nauk, 44 (4): 88–102.

Gavriljuk E.V., Konoplja A.I., Mihin V. P. 2008. Immune and oxygen disturbances at sick of an acute myocardial infarction and their correction by mexicor. Kurskij nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e», 4: 54–60.

Gavriljuk V.P., Nazarenko P.M., Konoplja A.I. i dr. 2007. Pharmacological and not pharmacological ways of correction of physical and chemical properties of erythrocytes in the conditions of an experimental acute pancreatitis. Kurskij nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e», 2: 12–18.

Gorozhanskaja Je.G. 2010. Svobodnoradikalnoe oxidation and mechanisms of antioxidatic protection in a normal cell and at tumoral diseases (lecture).. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 6: 28–44.

Gubler E.V., Genkin A.A. 1973. Application of nonparametric criteria of statistics in medicobiological researches. L., Medicina, 141.

Kolpakova M.Je., Vlasov T.D., Galagudza M.M., Mitrejkin V.F. 2014. Prekonditsionirujushchie effects of physical factors: a role of active forms of oxygen. Rossijskij fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova, 100 (12): 1361–1373.

Konoplja A.I., Lazarenko V.A., Loktionov A.L. 2013. Interrelation immunomodulating and erythrocyte disturbances with an etiology of an acute pancreatitis. Kursk, KGMU, 162.

Loktionova I.L., Pokrovskij M.V., Ragulina B.A. i dr. 2012. A condition of function of a vascular endothelium at an infectious pathology of a various etiology. Nauchnye vedomosti. Serija Medicina. Farmacija, 4 (123, 17/1): 20–31.

Markov H.M. 2005. Oxygen stress and endothelium dysfunction// Patol. fiziologija i jeksperim. terapija, 4: 5–9.

Markov H.M. 2009. Oxygen of nitrogen and an atherosclerosis. Oxygen of nitrogen, dysfunction of a vascular endothelium and an atherosclerosis pathogenesis.. Kardiologija, 49 (11): 64–74.

Nadeev A.D., Zinchenko V.P., Avdonin P.V., Goncharov N.V. 2014. Toxic and alarm properties of active forms of oxygen. Toksikologicheskij vestnik, 2 (125): 22–27.

Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Lazarenko V.A., Konoplja A.I. 2010. Immunometabolicheskyy disturbances in the conditions of a hypoxia and their pharmacological correction. Kursk, KGMU, 223.





Okovityj S.V., Suhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. 2012. Antioxygen in modern clinical practice. *Klinicheskaja medicina*, 9: 63–68.

Orlova E.A., Ragulina V.A., Loktionov A.L., Konoplja A.I. 2010. Correction of disturbances of an immune homeostasis by derivatives 3-gidoksipiridina at a pathology of acute pancreatitis. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*, 9 (4): 759–763.

Ragulina V.A., Loktionov A.L., Konoplja A.I. i dr. 2012. Efficiency of derivatives 3-gidoksipiridina in correction immune and oxygen disturbances at an experimental acute pancreatitis. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*, 17 (4-1, 123): 203-207.

Sviridova S.P., Sytov A.V., Kashija Sh.R., Sotnikov A.V. 2014. A role of oxygen of nitrogen in a pathogenesis a sepsis-induced of multiorgan insufficiency. *Metody korrekcii. Vestnik intensivnoj terapii*, 2: 8-17.

Tjurenkov I.N., Voronkov A.V., Sliechans A.A., Volotova E.V. 2012. Endotelioprotectores – a new class of pharmacological preparations. *Vestnik RAMN*, 7: 50–57.