

## ВРОЖДЕННЫЙ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ; КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ

© 2019 г. С. А. Долгарева\*, О. Н. Бушмина, Н. А. Конопля,  
О. В. Хорлякова

\*E-mail: [dolgareva-svetlana@yandex.ru](mailto:dolgareva-svetlana@yandex.ru)

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Курск, Россия

Поступила: 15.02.2019. Принята: 01.03.2019

При экспериментальном остром деструктивном панкреатите на фоне 60-дневной хронической алкогольной интоксикации, по сравнению с введением только этанола, установлена более выраженная супрессия формирования адаптивной клеточной и гуморальной форм иммунного ответа на эритроциты барана, снижение фагоцитарных возможностей нейтрофилов при повышении их кислородзависимой активности. Использование глутоксима, мексидола и гептрала, нормализовало и корригировало большинство измененных иммунных показателей.

**Ключевые слова:** нарушения адаптивного и врожденного иммунитета, острый панкреатит, алкогольная интоксикация, коррекция

DOI: 10.31857/S102872210006584-7

Адрес: 305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра биологической химии. Долгарева Светлана Анатольевна.

Тел.: +7 (4712) 588146, +7910 3166402 (моб.)

E-mail: [dolgareva-svetlana@yandex.ru](mailto:dolgareva-svetlana@yandex.ru)

Авторы:

Долгарева С. А., д. м. н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

Бушмина О. Н., ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

Конопля Н. А., д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

Хорлякова О. В., к. ф. н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

Хроническая интоксикация этанолом, деструктивные формы панкреатита самостоятельно индуцируют развитие иммунодефицита и снижение процессов регенерации [1–4]. В то же время малочисленны исследования, в том числе экспериментальные, касающиеся иммунометаболических нарушений при остром панкреатите на

фоне хронической алкогольной интоксикации, хотя изменения при этом сочетании создают негативный фон для формирования осложнений и значительное повышение летальности.

В соответствии с этим, целью исследований стала оценка изменений адаптивного иммунитета, функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и разработка методов фармакологической коррекции выявленных изменений при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации.

### ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

Исследования проведены на 142 здоровых половозрелых крысах Вистар с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных (г. Страсбург, Франция, 1986). Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали 60-кратным (ХАИ), через 24 часа, внутрижелудочным введением 20% раствора этанола (2 мл/кг). Острый деструктивный панкреатит (ОДП) вызывали на 55 день после первого введения этанола перевязкой протока

левой и правой долей поджелудочной железы, с последующей трехкратной через 60 мин стимуляцией прозеринном в дозе 0,2 мг/кг. Экспериментальных животных делили на три группы: 1-я подвергалась воздействию этанола, 2-й группе моделировали ОДП на фоне ХАИ, 3-я группа с ОДП и ХАИ получала глутоксим (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, № 5), мексидол (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 15) и гептрал (760 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, № 5). Забой крыс осуществляли через 24 часа после последнего введения этанола и препаратов или на 5-й день после иммунизации или сенсибилизации эритроцитами барана (ЭБ). Группа контроля состояли из 15 здоровых животных. Клеточную форму адаптивного иммунного ответа оценивали по степени развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к ЭБ. ГЗТ воспроизводили путем внутривнутрибрюшинного введения ЭБ: сенсибилизирующей ( $10^8$  клеток) и на четвертые сутки разрешающей дозы ( $10^6$  клеток). О выраженности ГЗТ судили через сутки после введения разрешающей дозы ЭБ по разнице масс регионарного и контралатерального лимфатических узлов (РМ) и по разнице количества в них кариоцитов (РК). Гуморальный иммунный ответ (ГИО) индуцировали однократным внутривнутрибрюшинным введением ЭБ в дозе  $2 \times 10^9$  клеток на 1 кг массы тела. Степень развития ГИО на ЭБ оценивали на 5-е сутки после иммунизации по числу иммунных антителообразующих клеток (АОК) в селезенке. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ), а кислородзависимую – по НСТ-тестам спонтанному (НСТ-сп.) и стимулированному опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. н/з, НСТ-ст. о/з), коэффициентам опсонизации, активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан (КО, КАН, КАО). Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления медианы (Me) и 25 и 75 процентилей с помощью пакета компьютерной программы Statistica 8. Существенность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ХАИ угнетала фагоцитарную (ФП, ФЧ, ИАФ), но стимулировала часть параметров кислородзависимой активности нейтрофилов пе-

риферической крови (НСТ-сп. и НСТ-ст. н/з). При этом уровень НСТ-ст. о/з и резервы кислородзависимой активности фагоцитов (КАО, КАН и КО) в этих группах не отличался от показателей контроля. У крыс с ОДП на фоне ХАИ отмечалось более выраженное снижение ФП, ФЧ, ИАФ и повышение НСТ-сп., НСТ-ст. о/з и н/з. При экспериментальном ОДП на ХАИ использование сочетания глутоксима, мексидола и гептрала корригировало, но не до значений контроля как фагоцитарную, так и кислородзависимую активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. При ХАИ также установлена супрессия формирования адаптивной клеточной и гуморальной форм иммунного ответа, о чем свидетельствовало снижение иммунных АОК в селезенке и РМ и РК. При ОДП на фоне ХАИ-60 установлено по сравнению с животными, получавшими только этанол, более выраженное ингибирование ГИО и ГЗТ на ЭБ. Применение глутоксима, мексидола и гептрала корригировало как уровень иммунных АОК, так и РМ, РК, но не до параметров здоровых животных.

Таким образом, можно утверждать, что при остром панкреатите, развивающимся на фоне преморбидного фона в виде длительного воздействия этанола, более эффективной является комбинированная фармакотерапия, позволяющая воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бровкина И. Л., Быстрова Н. А., Гаврилюк В. П., Павлова М. В. Иммунометаболические нарушения в условиях экспериментальной этанольной интоксикации. Вестн. новых мед. технол. 2007, 14(2), 9–11. [Brovkina I. L., Bystrova N. A., Gavriilyuk V. P., Pavlova M. V. Immune and metabolic infringements at an experimental poisoning with ethanol Vestn. novykhmed. tekhnol. 2007, 15(2), 9–11.]
2. Винник Ю. С., Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А. Риск развития осложнений при остром ассоциированном панкреатите. Новости хирургии 2012, 20(4), 38–41. [Vinnik Yu. S., Dunaevskaya S. S., Antyufrieva D. A. Risk razvitiya oslozhnenij pri ostromalkogol'-associirovannom pankreatite. Novosti hirurgii 2012, 20(4), 38–41.]
3. Конопля А. И., Локтионов А. Л., Дудка В. В., Долгарева С. А., Сорокин А. В., Бушмина О. Н. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений. Токсикологический вестник 2015, 5, 25–30. [Konoplya A. I., Loktionov A. L., Dudka V. V., Dolgareva S. A., Sorokin A. V., Bushmina O. N. Hronicheskaya intoksikaciya ehtanolom: metabolicheskie izmeneniya, korrekciya narushenij. Toksikologicheskij vestnik 2015, 5, 25–30.]

4. Локтионов А. Л., Конопля А. И., Евсегнеева И. В. Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема (обзор литературы). Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика 2013, 17(11), 3–17. [Loktionov A. L., Konoplya A. I., Evsegneeva I. V. Ostryj pankreatit kak kliniko-immunologicheskaya problema (obzor literatury). Fiziologiya i patologiya immunnoj sistemy. Immunofarmakogenetika 2013, 17(11), 3–17.]

**CONGENITAL AND ADAPTIVE IMMUNITY UNDER EXPERIMENTAL  
ACUTE PANCREATITIS DUE TO ALCOHOLIC INTOXICATION;  
CORRECTION OF DISORDERS**

© 2019 S. A. Dolgareva\*, O. N. Bushmina, N. A. Konoplya,  
O. V. Khorlyakova

\*E-mail: [dolgareva-svetlana@yandex.ru](mailto:dolgareva-svetlana@yandex.ru)  
Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**Received:** 15.02.2019. **Accepted:** 01.03.2019

In experimental acute destructive pancreatitis due to 60-day-long chronic alcohol intoxication, in comparison with the introduction of ethanol only, more pronounced suppression of adoptive cellular and humoral forms formation of the immune response to sheep erythrocytes, a decrease in the phagocytic capabilities of neutrophils with an increase in their oxygen-dependent activity have been determined. The use of glutoxim, mexidol and heptral has normalized and corrected most of the altered immune parameters.

*Key words:* disorders of adoptive and congenial immunity, acute pancreatitis, alcohol intoxication, correction

**Authors:**

**Dolgareva S. A.**, ✉ ScD in Medicine, Professor, the Biological Chemistry Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. E-mail: [dolgareva-svetlana@yandex.ru](mailto:dolgareva-svetlana@yandex.ru);

**Bushmina O. N.**, assistance lecturer, the Biological Chemistry Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

**Konoplya N. A.**, ScD in Medicine, Professor, the Otorhinolaryngology Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

**Khorlyakova O. V.**, PhD in Pharmacy, Assistant Professor, the Biological Chemistry Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.