

УДК 618.12-007.274-084-092.4.615.37

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕРИНАТА И ЛОНГИДАЗЫ

© Лазаренко В.А., Бежин А.И., Липатов В.А., Гомон М.С., Локтионов А.Л., Жуковский В.А.

Кафедра хирургических болезней ФПО, кафедра биологической химии,
кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: drli@yandex.ru

Оперативное вмешательство, особенно проведенное на фоне тяжелого заболевания, наркоз, большинство применяемых после этого антибиотиков способствуют развитию иммуносупрессии. По данным некоторых авторов, имплантация наиболее эффективных противоспаечных профилактических средств на основе полимеров целлюлозы также вызывают угнетение неспецифических средств защиты организма. В работе изучены изменения показателей иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости. В опытах на белых крысах доказана эффективность применения иммуномодуляторов дерината и лонгидазы для коррекции возникающих в послеоперационном периоде иммунологических расстройств на фоне абдоминальной имплантации противоспаечного рассасывающегося средства мезогель.

Ключевые слова: брюшина, спайка, спаечная болезнь, спаечный процесс, брюшная полость, полимер, гель, имплантат, целлюлоза.

USING OF DERINAT AND LONGIDASA FOR CORRECTION OF IMMUNITY INFRINGEMENTS IN EXPERIMENTAL ADHESIVE PROCESS OF THE ABDOMINAL CAVITY

Lazarenko V.A., Bezhin A.I., Lipatov V.A., Gomon M.S., Loktionov A.L., Zhukovskiy V.A.

Department of Surgery Postgraduate Education, Biochemistry Department,

Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Kursk State Medical University, Kursk

Operative intervention leading to serious illness, narcosis, application of antibiotics – all these may cause immunosuppression. According to some authors, implantation of the most effective antiadhesive prophylactics means on the basis of cellulose polymers also causes suppression of nonspecific immunoprotection. In the article changes of immune indicators in experimental adhesive process of the abdominal cavity were studied. Experiments in white rats were proved the efficiency of immunomodulators Derinat and Longidasa for correction of immunity disturbance in the abdominal implantation arising in the post-operative period resolving means Mesogel.

Keywords: peritoneum, adhesive formations, adhesive illness, adhesive process, abdominal cavity, polymer, gel, implant, cellulose.

Несмотря на современный прогресс в медицинской науке, до настоящего времени профилактика послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (СПБП) и спаечной болезни брюшины (СББ) остается одной из актуальных проблем общей хирургии. Число больных продолжает увеличиваться пропорционально количеству оперативных вмешательств, а спаечные осложнения занимают одно из первых мест в структуре послеоперационной летальности [1, 3, 4, 13, 19].

Любое оперативное вмешательство, особенно проведенное на фоне тяжелого заболевания, наркоз, большинство применяемых после этого антибиотиков способствуют развитию иммуносупрессии. При возникающем иммунодефиците угнетаются процессы регенерации, что может способствовать спайкообразованию [22, 25].

Имеющиеся в литературе данные о состоянии и роли иммунитета у больных со спаечным процессом в брюшной полости неоднозначны. Известно, что существует дисбаланс между систем-

ной и локальной продукцией цитокинов, изменяется функциональная активность нейтрофилов и перитонеальных макрофагов [16, 18, 22, 24]. При этом практически не изучены взаимосвязи системного и локального иммунитета, механизмы участия иммунокомпетентных клеток в регуляции репаративных процессов, способы их фармакологической и нефармакологической коррекции.

Вследствие развития новых технологий в последние годы активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику различные «барьерные» противоспаечные средства. Использование с профилактической целью подобных методов является этиопатогенетически обусловленным. С одной стороны, данные имплантаты разобщают раневые поверхности на время, необходимое для регенерации поврежденной брюшины, препятствуют их консолидации, склеиванию фибрином и спайкообразованию, с другой стороны, поврежденная брюшина покрывается защитным слоем профилактического средства, что способствует ее регенерации. Влияние на иммунитет

барьерных средств не изучалось, а немногочисленные литературные источники свидетельствуют об их иммуносупрессирующей активности [9].

Цель исследования: изучить иммуномодулирующие эффекты препаратов деринат и лонгидаза при использовании профилактической имплантации рассасывающегося полимерного средства мезогель на модели экспериментального спаечного процесса брюшной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на половозрелых крысах-альбиносах. Для исследования отбирались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин в условиях вивария Курского государственного медицинского университета. Животные во всех сериях эксперимента были разделены на опытные и контрольные группы, содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом и питьевом режиме.

Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия - путем передозировки средств для наркоза, 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.).

Спаечный процесс в брюшной полости моделировался асептическим травматическим способом: брюшина вентральной стенки после предварительной гидравлической препаровки с помощью 3 мл 0,9% раствора хлорида натрия, отсекалась и иссекалась на площади 1 см². Слепая кишка на всей поверхности подвергалась скарификации до появления на ее поверхности «крово-вой росы».

Расчет дозировок препаратов для введения экспериментальным животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз (мг/кг на мг/м²) для крысы и человека в зависимости от массы тела по E.J. Frelreich (1966). Мезогель вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг, что является минимальным количеством, которое необходимо, чтобы покрыть поверхность брюшины определенного животного (по таблице DiZerega G.S., Camreau J.D., 2001). Способы, дозировки и кратность введения препаратов экспериментальным животным представлены в табл. 1.

Забор крови осуществлялся под наркозом, путем внутрисердечной инъекции. Выделение нейтрофилов проводили на градиенте плотности фико-колл-урографина ($\rho=1,078$). Перитонеальные смывы делали одинаковым количеством физиологического раствора, затем центрифугировали в течение 10 мин. при 1500 об./мин. Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для цитологического исследования и выделения перитонеальных макрофагов, которые

Таблица 1

Препараты, дозировки, способы и кратность введения крысам с моделированным СПБП

Группа животных	Кол-во животных	Введение мезогеля, дерината и лонгидазы	Доза	Способ введения	Кратность введения
Здоровые животные	29	—	—	—	—
Моделирование СПБП	70	Мезогель	10,7 мг/кг	Внутрибрюшинно	Однократно
Моделирование СПБП	73	Мезогель	10,7 мг/кг	Внутрибрюшинно	Однократно
		Деринат	1,5 мг/кг	Внутримышечно	Через 24 ч, № 10
Моделирование СПБП	74	Мезогель	10,7 мг/кг	Внутрибрюшинно	Однократно
		Лонгидаза	1500 МЕ/кг	Внутримышечно	Через 72 ч, № 5
Моделирование СПБП	72	Мезогель	10,7 мг/кг	Внутрибрюшинно	Однократно
		Деринат	1,5 мг/кг	Внутримышечно	Через 24 ч, № 10
		Лонгидаза	1500 МЕ/кг	Внутримышечно	Через 72 ч, № 5

получали путем культивирования в пластиковых планшетах в стандартных условиях в течение 2 часов. Неприлипшие клетки удаляли 3-кратным промыванием средой 199. Прилипающие клетки, 50-95% которых составляют перитонеальные макрофаги (МФ), использовали для дальнейшего анализа.

В качестве антигенов в опытах использовались эритроциты барана. Для развития гуморального иммунного ответа эритроциты барана (ЭБ) вводили внутривентриально однократно из расчета 2 x 10⁹ клеток на 1 кг массы тела. Выраженность гуморального иммунного ответа (ГИО) оценивали на пятые сутки после иммунизации путем определения в селезенке числа антителообразующих клеток [10].

ГЗТ у крыс индуцировали внутривентриальным введением 108 ЭБ в 0,5 мл 0,15 М раствора натрия хлорида (сенсibilизирующая доза). Через 4 суток в подушечку стопы правой лапки вводили 106 ЭБ в 0,1 мл физраствора (разрешающая доза). Спустя 24 ч выделяли регионарный (по месту введения ЭБ) и контрлатеральный подколенный лимфоузел. О выраженности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) судили по разнице масс регионарного и контрлатерального лимфатических узлов и по разнице количества в них кариоцитов [20].

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов оценивалась по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ) [12]. Кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови – по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанной и стимулированной опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), а также по коэффициентам активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан, коэффициенту опсонизации [21].

Изучались морфологические изменения в брюшной полости с использованием визуально-описательного метода и оценки выраженности СПБП методом семантического дифференциала. Методика представляет собой систему перевода качественных характеристик СПБП в цифровые значения. Показатели (распространенность процесса, деформация органов брюшной полости и выраженность конкретных видов спаек в соответствии с собственной классификацией) оценивались тремя экспертами, не информированными о сущности эксперимента, но владеющими методикой оценки выраженности спайкообразования (слепое исследование). Полученные средние значения умножались на коэффициенты значимости одноименных показателей, произведения суммировались.

Органы, вовлеченные в СПБП, а также печень, селезенка, лимфатические узлы средостения и брыжейки изымались из трупов, фиксировались в 10% буферном растворе нейтрального формалина с последующим изготовлением парафиновых срезов и их окраской гематоксилин-эозином, пикро-сириус красным и по Маллори в модификации Гайденгайна.

Степень иммунных расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле А.М. Земсков и соавт., по всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности. Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени расстройств, для чего исследованные параметры иммунного статуса выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена по Е.Г. Гублер и А.Р. Генкин (1973 г.). Для редукции количества данных был проведен факторный анализ по Нэгман (1976 г.). Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-и, 7-е и 14-е сутки эксперимента в группе с СПБП на фоне введения мезогеля в селезенке отмечалось снижение количества АОК на ЭБ в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Включение в схему дерината на фоне СПБП и мезогеля частично корригировало показатели ГИО на 3-и и на 14-е сутки, а на 7-й день после моделирования не влияло на число АОК. Лонгидаза не оказывала корригирующих эффектов на развитие иммуносупрессии, вызванной применением мезогеля, при СПБП в изученные промежутки времени. Совместное применение двух препаратов на 3-и и 7-е сутки после моделирования корригирует, а на 14-й день – нормализует развитие ГИО у животных со СПБП, получавших мезогель (табл. 2).

В группе животных со СПБП на фоне введения мезогеля на всех сроках эксперимента наблюдалось снижение показателей ГЗТ от 1,0 до 1,5 раза. На фоне применения дерината корригирующие эффекты на развитие ГЗТ на ЭБ отмечались на 7-е и на 14-е сутки со дня начала опыта, а при использовании лонгидазы аналогичные эффекты отмечены только на 14-й день.

Наиболее эффективным оказалось сочетанное применение двух препаратов, так как в этой группе животных корригирующие эффекты отмеча-

Формирование ГИО на ЭБ у крыс со СПБП на фоне применения иммуномодуляторов и мезогеля

Группа животных	АОК (тыс./селезенку)		
	Сутки после моделирования СПБП		
	3	7	14
Здоровые	36,7±4,5		
Моделирование СПБП + мезогель	16,5±2,2 ^{*1}	20,9±2,6 ^{*1}	21,4±2,1 ^{*1}
Моделирование СПБП + мезогель + деринат	28,9±3,1 ^{*1,2}	18,0±2,1 ^{*1}	28,1±3,6 ^{*1,2}
Моделирование СПБП + мезогель + лонгидаза	17,6±1,6 ^{*1,3}	14,4±2,6 ^{*1}	15,6±2,2 ^{*1,3}
Моделирование СПБП + мезогель + деринат + лонгидаза	25,7±2,3 ^{*1,2,4}	28,0±2,4 ^{*1-4}	38,1±3,1 ^{*2-4}
* - достоверные отличия средних между экспериментальными группами			

лись уже на 3-и и на 7-е сутки, а их нормализация происходила на 14-й день эксперимента (табл. 3).

Функция нейтрофилов весьма важна в первую фазу воспаления, которая длится от 5 до 7 дней. В этот период времени происходит повреждение мезотелия, пропитывание в просвет белков-медиаторов воспалительного процесса и ряд биохимических реакций, направленных на выпадение нитей фибрина на поверхности брюшины, что способствует адгезивному процессу. Только через 7 дней в патологический очаг в большом количестве мигрируют макрофаги, способные регулировать выраженность воспаления и спаечного процесса. В связи с этим особое внимание в работе уделялось коррекции функции нейтрофилов и перитонеальных макрофагов у крыс со СПБП на фоне введения мезогеля.

При моделировании СПБП и введения мезогеля у крыс на всех сроках наблюдалось снижение ФП, ФЧ и ИАФ. В группе животных, получавших деринат, после моделирования СПБП и введения мезогеля на 3-и сутки эксперимента отмечалась нормализация ФП и повышение, но не до показателей контрольной группы значения ФЧ и ИАФ. На 7-й день количество фагоцитирующих клеток несколько снижалось, но нормализовался ФЧ и ИАФ. К 14-му дню все изученные показатели фагоцитарной активности соответствовали группе здоровых животных.

После применения лонгидазы показатели нормализовались на 3-и и на 14-е сутки после моделирования СПБП. На 7-й день отмечалась нормализация ФЧ, ФП и ИАФ повышались, но не до контрольных значений.

Совместное введение препаратов более эффективно по сравнению с их изолированным применением, так как на 3-и сутки позволяет

нормализовать ФП, ФЧ и скорректировать ИАФ, а на 7-е и 14-е сутки – нормализовать все изученные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у крыс со СПБП, которым вводился мезогель.

При исследовании кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов на 3-и сутки обнаружено, что деринат нормализовал спонтанный и стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест, повышал НСТ-тест стимулированный неопсонизированным зимозаном. В связи с этим нормализовался КАН и КАо, а КО повышался, но не до показателей контрольной группы.

На фоне использования лонгидазы нормализовался НСТ-тест стимулированный неопсонизированным зимозаном, а спонтанный и стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тесты повышались, но не достигали контрольных значений, при этом нормализовались индексы КАН и КАо, а КО – снижался.

Сочетанное применение препаратов обладало нормализующими эффектами на НСТ-сп. и НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном, а также на КАН, и корригирующими на НСТ-тест стимулированный опсонизированным зимозаном, но снижало индексы КАо и КО.

При исследовании кислородзависимой активности нейтрофилов на 7-е сутки эксперимента установлено, что деринат нормализовал НСТ-тест спонтанный и стимулированный неопсонизированным зимозаном, корригировал, но не до показателей контрольной группы НСТ-ст опсонизированным зимозаном, индексы КАо и КО, а коэффициент стимуляции на неопсонизированный зимозан оказался даже выше, чем в группе здоровых животных.

Таблица 3

Развитие ГЗТ на ЭБ у крыс со СПБП на фоне применения иммуномодуляторов и мезогеля (динамика изменений разницы массы лимфоузлов (РМ) и разницы кардиоцитов (РК))

Группа животных	Сутки после моделирования СПБП					
	3		7		14	
	РМ	РК	РМ	РК	РМ	РК
Здоровые	2,40±0,02	1,90±0,03	—	—	—	—
Моделирование СПБП + мезогель	1,36±0,14* ¹	0,76±0,20* ¹	1,59±0,21* ¹	0,85±0,12* ¹	1,40±0,22* ¹	0,77±0,04* ¹
Моделирование СПБП + мезогель + деринат	1,4±0,2* ¹	0,82±0,13* ¹	1,95±0,1* ^{1,2}	1,21±0,08* ^{1,2}	2,03±0,12* ^{1,2}	1,21±0,06* ^{1,2}
Моделирование СПБП + мезогель + лонгидаза	1,31±0,13* ¹	0,74±0,21* ¹	1,6±0,09* ^{1,3}	0,79±0,1* ^{1,3}	2,1±0,04* ^{1,2}	1,03±0,04* ^{1,2}
Моделирование СПБП + мезогель + деринат + лонгидаза	1,94±0,11* ¹⁻⁴	1,22±0,1* ¹⁻⁴	2,0±0,03* ¹⁻⁴	1,87±0,09* ¹⁻⁴	2,43±0,04* ²⁻⁴	2,03±0,1* ²⁻⁴

На фоне применения лонгидазы удалось добиться нормализации только НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном и КАо, корригирующие эффекты установлены в отношении НСТ-сп., НСТ-ст. опсонизированным зимозаном и коэффициентов КАН и КО.

Сочетанное применение двух препаратов корригировало НСТ-сп., НСТ-ст. опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, при этом наблюдалась нормализация всех клеточных резервов кислородзависимой активности КАо, КАН и КО.

Изучение показателей кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови на 14-е сутки после моделирования показало, что деринат нормализовал НСТ-сп. и коэффициент активации на неопсонизированный зимозан, корригирующие эффекты выявлены в отношении НСТ-тестов стимулированных. Коэффициенты активации КАо и КО оставались без изменений.

Лонгидаза нормализовала коэффициент КАН, не влияла на КО и корригировала НСТ-сп. и НСТ-ст. опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, КАо.

Совместное использование дерината и лонгидазы нормализовало НСТ-сп., НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном, КАН, корригировало НСТ-ст. опсонизированным зимозаном, КАо и не влияло на КО.

В формировании спаек в брюшной полости неотъемлемую роль играют макрофаги, которые по количеству синтезируемых молекул и медиаторов можно сравнить с «клеточной» лабораторией. Однако основную ответственность за адгезивный процесс в брюшной полости играют фибробласты. Известно, что эти клетки синтезируют молекулы тропоколлагена, выбрасывают их в матрикс, и только здесь происходит сборка коллагеновых волокон, а в конечном итоге формирование

спаек. При этом в организме параллельно происходит процесс разрушения коллагена. Установлено, что макрофаги способны не только потенцировать дифференцировку и рост фибробластов, но и угнетать их активность, и даже «переквалифицировать» их в фиброкласты, способные к деструкции новообразованного коллагена. Коллаген, как показывают множественные исследования, весьма пассивное в биологическом отношении соединение. Волокнистая структура и качество самого коллагена, соотношение его с эластическими волокнами регулируются многими факторами, и в первую очередь макрофагами, основная противоспаечная активность которых заключается в продукции фермента коллагеназы. Существуют и другие факторы, оказывающие определенное стимулирующее репаративные процессы влияние. К их числу можно отнести тромбоцитарный ростковый фактор (PDGF) и макрофагальный ростковый фактор (MDGF), в результате действия которых запускается каскад реакций с итоговой стимуляцией клеточного звена адгезиогенеза. Таким образом, макрофаг является центральной клеткой в управлении процессами репарации, главным инструментом которого являются межклеточные взаимодействия, основанные на принципе обратной связи и хемотаксисе. Макрофаг – это регулятор активности фибробластов и их дифференцировки и продукции коллагена.

Введение мезогеля при моделировании спаечного процесса в брюшной полости приводило к активации ПМ, повышая ФП, ФЧ и ИАФ на всех исследованных временных промежутках. Ни одна из изученных схем не нормализовала функциональную активность ПМ ни на каких сроках, только совместное применение иммуномодуляторов корригировало показатели функциональной активности этих клеток к 14-м суткам эксперимента.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что по отдельности деринат и лонгидаза на фоне применения мезогеля, на 3-и, 7-е и 14-е сутки оказывают частичные корректирующие эффекты на показатели ГИО, ГЗТ, функциональной активности нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов у крыс со спаечным процессом в брюшной полости. При этом деринат оказался более эффективным в отношении ГИО и ГЗТ на ЭБ, спонтанного уровня активности нейтрофилов, а лонгидаза – в отношении показателей функциональной активности нейтрофилов. Совместное введение препаратов на фоне абдоминальной имплантации мезогеля оказалось более эффективным, поскольку нормализовало показатели ГИО и ГЗТ к 14-м суткам эксперимента, функциональную активность нейтрофилов – начиная с 7-го дня эксперимента, и корректировало показатели активности перитонеальных макрофагов к 14-му дню после моделирования СПБП.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Развитие спаечного процесса в брюшной полости супрессирует формирование гуморального иммунного ответа, гиперчувствительности замедленного типа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и повышает функцию перитонеальных макрофагов.

2. Введение мезогеля животным со спаечным процессом в брюшной полости дополнительно угнетает гуморальную и клеточную формы иммунного ответа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и не влияет на функцию перитонеальных макрофагов.

3. Введение дерината или лонгидазы, в большей степени их сочетание, на фоне применения мезогеля, нормализует или корректирует показатели иммунной реактивности, функциональной активности нейтрофилов и перитонеальных макрофагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андрейцев И.Л., Берелавичус С.В., Горский В.А., Кригер А.Г.* Профилактика осложнений при лапароскопических операциях по поводу острой спаечной кишечной непроходимости // *Эндоскопическая хирургия.* – 2002. – № 2. – С. 10.
2. *Анцупова В.С., Снимщикова И.А., Медведев А.И. и др.* Особенности влияния иммунотропных препаратов *in vitro* на функциональную активность перитонеальных макрофагов больных со спаечным процессом органов малого таза // *Российский журнал иммунологии.* – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 127.
3. *Анцупова В.С., Снимщикова И.А., Медведев А.И. и др.* Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии // *Аллергология и иммунология.* – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 189.
4. *Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев В.А.* Бессимптомные спайки брюшной полости // *Эндоскопич. хирургия.* – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 10–14.
5. *Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев В.А.* Лапароскопические операции при спаечной болезни // *Хирургия.* – 2004. – № 6. – С. 27–30.
6. *Богданов А.Е., Силюянов С.В.* Острая кишечная непроходимость // *Неотложная абдоминальная хирургия: Справочное пособие для врачей.* – М.: Триада-Х, 2000. – С. 281–325.
7. *Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М.* Иммунокорректирующие препараты и их клиническое применение. – Киев: Здоров'я, 1994. – 239 с.
8. *Каплина Э.Н., Бажанова Н.О.* Применение Дерината в хирургии: пособие для практикующих врачей. – М.: Научная книга, 2006. – 39 с.
9. *Конопля А.И., Пискунов С.З., Разиньков С.П., Ерофеева Л.Н.* Экспериментальное исследование влияния натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на иммунологическую реактивность организма // *Журнал ушных, носовых и горловых болезней.* – 1986. – № 3. – С. 13–17.
10. *Мальберг К., Зигль Э.* Метод локального гемолиза // *Иммунологические методы: пер. с нем. / под ред. Г. Фримеля.* – М.: Мир, 1987. – С. 57–72.
11. *Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 3. – С. 132–137.
12. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // *Лабораторное дело.* – 1991. – № 2. – С. 19–20.
13. *Пелипась Ю.В., Вербицкий Д.А., Жуковский В.А., Липатов В.А.* Результаты применения противоспаечного геля «Мезогель» в комплексном лечении больных острой спаечной кишечной непроходимостью // *Медицинский академический журнал.* – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 86–88.
14. *Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б.* Безопасность и эффективность препарата Лонгидаза 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу // *Иммунология.* – 2006. – № 2. – С. 124–126.
15. *Попов А.В., Мананников Т.Н., Глухов Е.Д.* Профилактика спаечной болезни в гинекологии // *Эндоскопическая хирургия.* – 2006. – № 6. – С. 36–41.
16. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
17. *Слесаренко С.С., Коссоидич М.А., Корицуноб С.Н.* Современные методы хирургического лечения спаечной болезни // *Эндоскопическая хирургия.* – 2006. – № 2. – С. 125–128.
18. *Соколов Д.И., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В.* Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2005. – Т. 140, № 11. – С. 552–555.
19. *Суфияров И.Ф., Матигуллин Р.М., Бакиев И.М.* Способ профилактики и лечения спаечной болезни брюшины // *Эндоскопическая хирургия.* – 2007. – № 1. – С. 77–79.

20. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. – М.: Медицина, 1993. – 320 с.
21. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лабораторное дело. – 1989. – № 2. – С. 30–33.
22. Ghassan M.S., Diamond M.P. Effect of glucose on the expression of type 1 collagen and transforming growth factor - b1 in cultured human peritoneal fibroblasts // Fertility and Sterility. – 2003. – Vol. 79, N 1. – P.158–163.
23. Mettler L., Hucke J., Vojahr B. et al. A safety and efficacy study of a resorbable hydrogel for reduction of post-operative adhesions following myomectomy // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 1093–1100.
24. Nasser C., Kotseos K., Zhao Y. et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions // Fertility and Sterility. – 2001. – Vol. 76, N 6. – P. 1212–1219.
25. Tran H.S., Chrzanowski F.A. Jr., Puc M.M. et al. An in vivo evaluation of a chondroitin sulfate solution to prevent postoperative intraperitoneal adhesion formation // J. Surg. Res. – 2000. – Vol. 88, N 2. – P. 78–87.