

О. А. Куделич

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНЕРГОТРОПНЫХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СРЕДСТВ НА ЭНДОГЕННУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В работе изучено влияние энерготропных и антиоксидантных средств «Эмоксипин», «Мексibel» и «Реогемин» на показатели синдрома эндогенной интоксикации при остром экспериментальном панкреатите. Исследование проведено на 65 морских свинках обоего пола. Установлено, что развитие острого экспериментального панкреатита сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией и нарушением баланса процессов свободнорадикального окисления, что проявляется в системном накоплении токсичных продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и в снижении активности ферментов антиоксидантной системы.

Сравнительный анализ влияния различных средств отечественного производства на коррекцию синдрома эндогенной интоксикации при остром экспериментальном панкреатите выявил высокую эффективность препарата «Реогемин». Она заключалась в более быстром снижении цитотоксичности плазмы крови, уменьшении содержания продуктов окислительной модификации белков и ликвидации окислительного стресса, что проявлялось интенсивным снижением накопления малонового диальдегида и ростом ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, окислительная модификация белков, острый экспериментальный панкреатит.

О. А. Kudelich

COMPARATIVE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF ENERGETROPIC AND ANTIOXIDANT PREPARATIONS ON ENDOGENOUS INTOXICATION IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

The results of the influence of energetotropic and antioxidant preparations «Emoxipine», «Mexibel» and «Reogemin» on indicators of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis are presented in the article. The experiment has been carried out on 65 the guinea pigs of both sexes. It was established that development of acute experimental pancreatitis leads to the marked endogenous intoxication and disturbance of balance of free-radical processes that is reflected in the systemic accumulation of toxic products of lipids' peroxide oxidation, oxidative modification of proteins and decrease of in antioxidants' activity.

The comparative analysis of action of various preparations of domestic production on correction of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis has revealed high efficiency of the preparation «Reogemin». It was proved by intensive decrease of cytotoxicity of blood plasma, decrease of the products of oxidative modification of proteins and liquidation of oxidative stress, as demonstrated by a rapid decrease in the accumulation of malonyldialdehyde and increase of antioxidant enzymes.

Key words: endogenous intoxication, oxidative modification of proteins, acute experimental pancreatitis.

Крайне тяжёлое состояние больных и летальные исходы при остром панкреатите (ОП) уже в ранние сроки заболевания, обусловлены тяжёлым панкреатогенным эндотоксикозом, который сопровождается глубокими расстройствами центральной и периферической гемодинамики [2]. Летальность при тяжёлых формах ОП сохраняется в пределах 30% [17]. В настоящее время получены достоверные сведения о том, что в абсолютном большинстве случаев непосредственной причиной смерти при ОП является прогрессирующая полиорганная недостаточность, которая встречается у 25–28% больных с тяжёлыми формами острого панкреатита [7, 20].

Одним из определяющих путей развития эндогенной интоксикации (ЭИ) при ОП являются генерализованное нарушение микроциркуляции, приводящее к снижению транспорта и утилизации кислорода тканями, и активация процессов свободнорадикального окисления, инициирующее нарушение процессов, происходящих на наружной мембране митохондрий [19]. Возникающий вследствие гипоксии энергетический дефицит клеток различных органов логично расценивать как еще один механизм формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при тяжёлом остром панкреатите. В подобных условиях биоэнергетика клетки поддерживается независимым от гипоксии II-м комплексом дыхательной цепи (сукцинат: хинон-оксидоредуктаза) на внутренней мембране митохондрий. Процесс превращения янтарной в фумаровую кислоту становится здесь основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ [1]. Это обосновывает смысл и полезность включения энергопротекторных средств для устранения клеточного энергодифицита и предупреждения СПОН.

Новый отечественный полиионный раствор для инфузий «Реогемин», разработанный белорусскими учеными, недавно начал выпускаться ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов» (Беларусь). Регистрационный номер № 12/12/2047. Его основным действующим веществом является универсальный энергосберегающий интермедиат цикла Кребса – натрия сукцинат (в виде натрия сукцината 6-водного-3,00 г). Качественное отличие нового средства от подобных других заключается в том, что инфузионный раствор содержит калия дигидрофосфат, присутствующие в виде однозамещенного фосфата ионы обеспечивают наличие субстрата (фосфата) для наработки АТФ и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, поддерживают кислородно-транспортную функцию эритроцитов и отда-

чу кислорода тканям. Кроме того, наличие фосфат-ионов придает кровезамещающему раствору буферные свойства. Реогемин уже начал применяться в клинической практике в качестве антигипоксического средства, однако эффективность его действия при остром панкреатите ранее доказана не была.

В качестве сравнения были выбраны средства, применяемые в клинической практике при лечении ОП – эмоксипин и мексibel. Эффективность применения эмоксипина у больных острым панкреатитом доказана С. И. Третьяком и соавт. (2001) [11]. Использование мексibела при остром тяжёлом панкреатите рекомендовано клиническими протоколами диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими заболеваниями Республики Беларусь (Приложение 8 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.09. 2005 г. № 549).

Цель исследования. Сравнить в динамике влияние препаратов, содержащих янтарную кислоту – «Реогемин», «Мексibel» и производное 3-гидроксипиридина – «Эмоксипин» на показатели эндогенной интоксикации и окислительного гомеостаза, а также выявить возможность коррекции этих показателей при остром экспериментальном панкреатите.

Материал и методы

Исследования выполнены на 65 лабораторных животных (морских свинок обоего пола массой 550–650 г, одного возраста). Животные были разделены на следующие группы: I группа – норма, интактные (n = 5); II группа (контрольная) – острый экспериментальный панкреатит (ОЭП) без лечения (n = 15); III группа – ОЭП, лечение эмоксипином (n = 15); IV группа – ОЭП, лечение мексibelом (n = 15); V группа – ОЭП, лечение реогемином (n = 15). Эксперимент проводился в клинике экспериментальной медицины (виварии) при Белорусском государственном медицинском университете. Все работы проводились в соответствии с «Положением о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете» [9]. Панкреатит моделировали по способу Э. С. Гульянц с соавт. (1986 г.) [4]. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики, обезбоживание животных проводили внутривидным введением 1% раствора тиопентала натрия (70 мг/кг массы тела). Животным III группы препарат «Эмоксипин» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), вводи-

ли внутривенно 2 раза в сутки в количестве 3 мг на 1 кг массы тела. Животным IV и V групп внутривенно 2 раза в сутки вводили препараты, содержащие янтарную кислоту, «Мексibel» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) и «Реогемин» (ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь) в количестве 10 мг и 10 мл на 1 кг массы тела животного соответственно. Введение лекарственных средств начинали через 6 часов от начала моделирования острого экспериментального панкреатита. Из эксперимента животных выводили путем одномоментной декапитации на фоне тиопенталового наркоза на 1, 3 и 5 сутки от начала моделирования ОЭП. У всех животных в контрольные сроки производили забор крови и определяли исследуемые показатели.

Для оценки эндогенной интоксикации определялась цитотоксичность плазмы крови в постановке МТТ – теста, который основан на способности митохондриальных ферментов живых клеток восстанавливать желтую тетразолиевую соль МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия) в темно-синий формазан, количество которого прямо пропорционально числу живых клеток [14]. Динамика окислительной модификации белков сыворотки крови оценивали по накоплению битирозина и снижению флуоресценции остатков триптофана на спектрофлуориметре CM 2203 (ЗАО «Солар», Беларусь) на базе НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». Флуоресценцию битирозина измеряли при $\lambda_{\text{возб}} = 325$ нм, $\lambda_{\text{исп}} = 416$ нм, флуоресценцию триптофана регистрировали при $\lambda_{\text{возб}} = 297$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 336$ нм [5]. Интенсивность флуоресценции выражали в условных единицах. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню накопления вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Содержание МДА в гемолизатах крови проводили по методу T. Asakava и S. Matsshita [16]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД в гемолизатах крови определяли методом M. Nishikimi и соавт. [18] в модификации В. Н. Чумакова и Л. Ф. Осинской [12], активность каталазы – методом Н. С. Мамонтова и соавт. [8].

Кроме того, цитотоксический эффект оценивали по активности в крови продуктов цитолиза – ферментов АЛАТ, АСАТ и ЛДГ, которую определяли кинетическими методами с помощью автоматических биохимических анализаторов «ФП-901» с использованием диагностических наборов «Витал Диагностика СПб» (Россия) и «Кормей-Диана» (Польша).

Результаты и обсуждение

После моделирования ОЭП в течение суток у морских свинок отмечалась гиподинамия, несколько заторможенное поведение, они переставали употреблять пищу. Вне зависимости от группы клинические проявления заболевания у всех животных через 24 часа были однотипны.

Известно, что возникновение и тяжесть эндогенной интоксикации при остром панкреатите во многом определяется изменением нормальной функции митохондриальных ферментов в биомембранах живых клеток, которая прямо пропорционально зависит от накопления токсических продуктов [10]. Нами была исследована цитотоксичность плазмы экспериментальных животных в постановке МТТ – теста, динамика индекса цитотоксичности (ИЦ) плазмы представлена на рисунке 1.

Из рисунка 1 следует, что на 1-е сутки течение ОЭП во всех группах сопровождалось повышением токсичности плазмы крови лабораторных животных. Во II группе индекс цитотоксичности достоверно был выше нормальных значений ($23,96 \pm 4,67\%$ и $4,93 \pm 1,71\%$ соответственно; Mann-Whitney U Test, $p = 0,024$) и на протяжении всего эксперимента не снижался. В III, IV и V группах, где для лечения ОЭП применялись антиоксидантные и субстратные энерготропные средства, на 3-е сутки от начала моделирования наблюдалось заметное снижение ИЦ крови экспериментальных животных, и его значения в эти сроки достоверно не отличались от значений интактных животных (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$). На 5-е сутки цитотоксичность плазмы крови была наименьшей в группе, где для лечения ОП применялся реогемин, что свидетельствует о высокой эффективности использования данного энергопротекторного средства для купирования эндогенной интоксикации при остром экспериментальном панкреатите.

Продукты окислительной модификации белков (битирозин и триптофан) – одни из ранних и наиболее надежных индикаторов эндогенной интоксикации, возникающей в результате свободно-радикального окисления протеинов [15]. Измененные белковые молекулы легче подвергаются протеолизу с образованием пептидов средней молекулярной массы, которые считаются важным компонентом эндогенной интоксикации при остром панкреатите [3]. Исследование продуктов окислительной модификации белков через сутки после применения вышеуказанных средств показало, что их введение в эти сроки не препятствовало снижению флуоресценции триптофана. На 3-е сутки от начала эксперимента только у животных III группы наблюдалось повышение флуоресценции триптофана

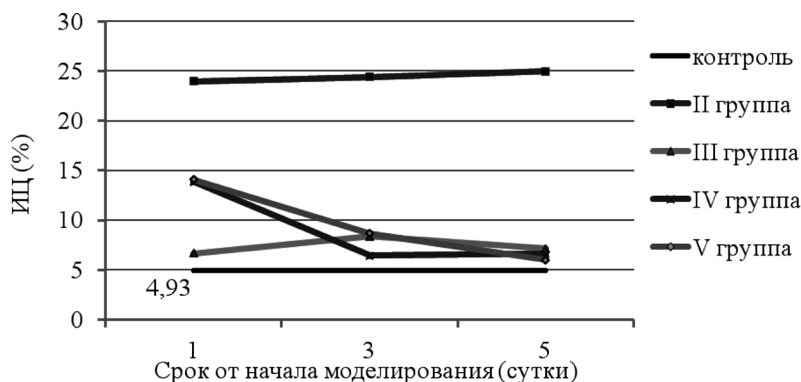


Рис. 1. Динамика индекса цитотоксичности плазмы крови экспериментальных животных

с $13,07 \pm 2,05$ усл. ед. до $15,35 \pm 2,87$ усл. ед. (критерий Wilcoxon, $p = 0,144$), однако она была достоверно ниже контрольных значений (Mann-Whitney U Test, $p = 0,047$). На 5-е сутки от начала лечения у животных III, IV и V групп отмечалось снижение процессов ОМБ, о чем свидетельствовало повышение флуоресценции триптофана в плазме крови экспериментальных животных. Однако у животных V группы этот показатель был наиболее высокий и только в этой группе он достоверно не отличался от значений интактных животных ($16,97 \pm 3,48$ усл. ед versus $18,54 \pm 0,91$ усл. ед.; Mann-Whitney U Test, $p = 0,754$).

Влияние используемых для лечения средств на динамику содержания битиروزина в плазме крови экспериментальных животных было выраженным. У животных всех групп на 1-е сутки от начала эксперимента интенсивность флуоресценции этого продукта ОМБ была достоверно выше контрольных значений и только во II группе на протяжении всего эксперимента она не снижалась (рис. 2).

На 3-е сутки от начала лечения в IV и V группах наблюдалось наиболее заметное снижение содержания битиروزина. На 5-е сутки у животных IV группы данный показатель почти достиг значений интактных животных (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$), а в V группе, где применялся реогемин, интенсивность флуоресценции битиروزина была ниже контрольных значений ($2,08 \pm 0,71$ усл. ед и $2,20 \pm 1,18$ усл. ед соответственно; Mann-Whitney U Test, $p = 0,754$). Этот факт свидетельствует об уменьшении интенсивности процессов ОМБ при остром экспериментальном панкреатите под воздействием энергокорректирующей терапии.

Уровень содержания МДА во II группе животных на первые сутки от создания модели ОЭП был достоверно выше, чем в группе интактных животных ($1,53 \pm 0,15$ мкмоль/мгHb и $1,12 \pm 0,32$ мкмоль/мгHb соответственно; Mann-Whitney U Test, $p = 0,023$). Последнее указывает на увеличение интенсивности свободнорадикального окисления, что привело к накоплению в крови животных одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – МДА, т. е. к явлениям окислительного стресса. В III, IV и V группах в этот же период под влиянием используемых для лечения средств уровень МДА был ниже, чем в группе без лечения (Mann-Whitney U Test; $p > 0,05$), без значимых различий этого показателя между опытными группами (Mann-Whitney U Test; $p > 0,05$). На 3-е сутки от начала лечения в III группе животных наблюдалось снижение МДА с $0,88 \pm 0,46$ мкмоль/мгHb до $0,83 \pm 0,28$ мкмоль/мгHb (критерий Wilcoxon, $p = 0,865$), которое сменялось его

повышением к 5-м суткам до $0,93 \pm 0,11$ мкмоль/мгHb (критерий Wilcoxon, $p = 0,345$). В IV группе на протяжении 3-х суток от начала лечения отмечалось некоторое накопление малонового диальдегида, в эти сроки уровень МДА был выше, чем в V группе животных ($1,09 \pm 0,26$ мкмоль/мгHb versus $0,93 \pm 0,34$ мкмоль/мгHb, Mann-Whitney U Test; $p = 0,416$). На 5-е сутки наиболее низкое содержание МДА наблюдалась у животных V группы ($0,84 \pm 0,46$ мкмоль/мгHb).

Применение всех использованных средств в общем оказывало положительное влияние на восстановление показателей системы антиоксидантной защиты, так уже через сутки от начала лечения у животных III, IV и V групп активность супероксиддисмутазы была выше, чем во II группе, а на 5-е сутки не отличалась от значений у интактных животных (Mann-Whitney U Test; $p > 0,05$). Активность каталазы во всех группах животных на 1-е сутки от начала эксперимента достоверно была меньше, чем в группе интактных животных (Mann-Whitney U Test; $p < 0,05$), на протяжении всего эксперимента под влиянием применяемых средств увеличение активности каталазы было наиболее выраженным в III и V группах (рисунок 3). Отмечено, что в V группе животных, где применялся реогемин, на 5-е сутки активность каталазы была наиболее высокой ($5,89 \pm 0,85$ мкмоль/мг Hb) и достоверно не отличалась от нормальных значений (Mann-Whitney U Test, $p = 0,142$).

Синдром эндогенной интоксикации при тяжелом ОП сопровождается цитотоксическим эффектом в отношении гепатоцитов, что приводит к снижению естественной детоксикации, в частности к угнетению монооксигеназной детоксицирующей функции печени [6]. С целью сравнительного изучения влияния примененных средств на цитолиз гепатоцитов при ОЭП, проведено исследование основных внутриклеточных ферментов (АСАТ, АЛАТ и ЛДГ), которые служат индикаторами повреждения печеночной ткани [13]. На 1-е сутки у животных всех групп уровень АСАТ в плазме крови был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у интактных животных. В дальнейшем, на протяжении всего эксперимента, отмечено снижение этого показателя у животных III, IV и V групп, что не наблюдалось у животных II группы. На 5-е сутки от лечения только в V группе животных показатель АСАТ достиг исходного уровня ($75,50 \pm 10,86$ усл. ед и $65,25 \pm 6,61$ усл. ед соответственно; Mann-Whitney U Test, $p = 0,088$). При исследовании уровня АЛАТ в плазме крови животных III, IV и V групп так же отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение этого показателя и рост его у животных II группы, которым антиоксидантные и энергопротекторные средства не применялись. На 3-е сутки от начала лечения у животных V группы уровень АЛАТ в плазме крови не отличался от значений этого показателя у интактных животных ($51,00 \pm 10,65$ усл. ед. и $39,00 \pm 7,79$; Mann-Whitney U Test, $p = 0,11$), а в III и IV группах активность этого фермента только на 5-е сутки достоверно не отличалась от контрольных показателей (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

При повреждении клеток поджелудочной железы и печени, вызванное дисбалансом между выраженностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, внутриклеточный фермент – лактатдегидрогеназа (ЛДГ) поступает в общий кровоток, поэтому определение его в плазме крови используется для диагностики клеточной деструкции при тяжелом остром панкреатите [13]. Уровень ЛДГ на 1-е сутки от создания модели в плазме крови у животных всех групп достоверно был выше значений этого фермента у интактных животных

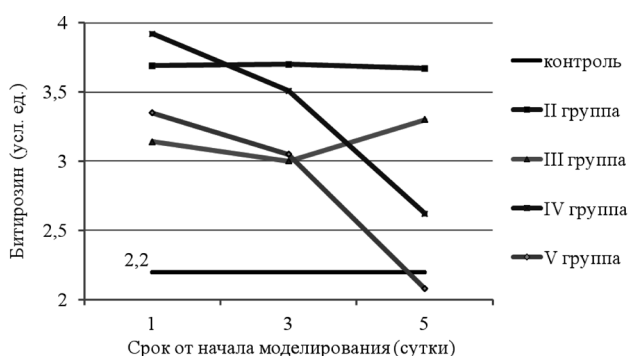


Рис. 2. Динамика интенсивности флуоресценции битиروزина в плазме крови экспериментальных животных

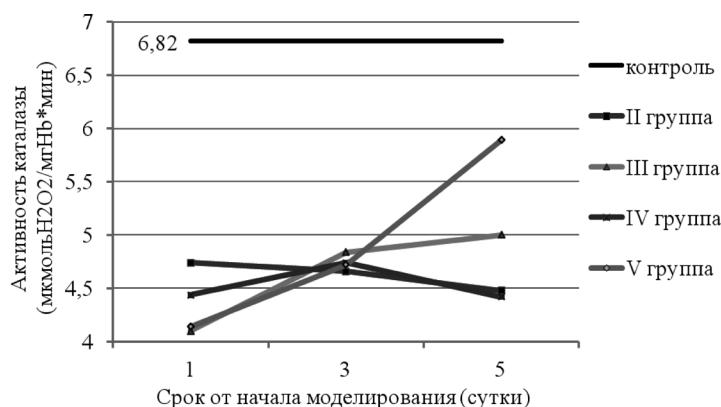


Рис. 3. Динамика активности каталазы в плазме крови экспериментальных животных

(Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$). Далее на протяжении всего эксперимента у животных III, IV и V групп наблюдалось неуклонное снижение уровня этого показателя, а у животных II группы, напротив, наблюдалось достоверное (критерий Wilcoxon, $p < 0,05$) повышение ЛДГ, содержание которого на 5-е сутки достигла максимальных значений ($1274,25 \pm 219,13$ усл. ед.).

В IV группе на 5-е сутки от начала лечения содержание этого фермента снизилось с $1445,80 \pm 256,22$ усл. ед. до $787,25 \pm 95,26$ усл. ед. (критерий Wilcoxon, $p = 0,038$). В III и V группах животных уровень ЛДГ на 1-е сутки достоверно был выше, чем у интактных (Mann-Whitney U Test; $p < 0,05$), и без значимых различий между группами (Mann-Whitney U Test; $p = 0,594$). Уже на 3-е сутки этот показатель в обеих группах достоверно не отличался от значений у интактных животных (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$), однако в V группе животных наблюдалось более интенсивное снижение уровня ЛДГ и на 5-е сутки он был несколько ниже уровня интактных животных ($288,6 \pm 64,69$ усл. ед. и $332,0 \pm 156,01$ усл. ед. соответственно; Mann-Whitney U Test, $p = 0,902$). Этот факт свидетельствует о цитопротекторном действии реогемина, применение которого может способствовать предупреждению цитолиза панкреоцитов и печеночных клеток при тяжелом остром панкреатите.

Выводы

1. При ОЭП явления эндогенной интоксикации, сопровождаются повышением цитотоксичности плазмы крови, увеличением содержания в крови продуктов свободно-радикального окисления белков и липидов, снижением активности антиоксидантной системы и поступлением в общий кровоток ферментов цитолиза, что обосновывает необходимость целенаправленного изучения средств для их коррекции.

2. Применение при остром экспериментальном панкреатите антиоксидантных и энерготропных средств «Эмоксипин», «Мексibel» и «Реогемин» выявило положительное их влияние на все системные составляющие синдрома эндогенной интоксикации.

3. Сравнительный анализ результатов применения показал более высокую эффективность реогемина, которая заключалась в раннем снижении цитотоксичности плазмы экспериментальных животных, уменьшении содержания продуктов свободно-радикального окисления белков и липидов и ростом ферментов антиоксидантной защиты.

Литература

1. Афанасьев, В. В. Клиническая фармакология реамберина / В. В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Бойко, В. В. Патологические аспекты развития острого панкреатита после травмы поджелудочной железы / В. В. Бойко [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 81–88.
3. Вашетко, Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р. В. Вашетко [и др.]; под общ. ред. Р. В. Вашетко. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.
4. Гулянец, Э. С. Способ моделирования панкреатита: а. с. 1027755 СССР, МКИ G 09 B23/28 / Э. С. Гулянец, Н. А. Лукаш, Т. Н. Ткачёва, Т. А. Сургутанова, Ю. А. Калмыкова; Ростовский мед. ин-т. – № 4026653/28–14; заявл. 17.02.86; опубл. 30.07.87 // Открытия. Изобретения. – 1987. – № 28. – С. 211.
5. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битириозина в очищенных белках с использованием системы Фентона / Е. Е. Дубинина [и др.] // Биохимия. – 2002. – Т. 67. – С. 413–421.
6. Иванов, Ю. В. Современные аспекты возникновения функциональной недостаточности печени при остром панкреатите / Ю. В. Иванов // Лечащий врач. – 2001. – № 2. – С. 21–25.
7. Куделич, О. А. Характер и особенности осложнений тяжелого острого панкреатита по результатам патоморфологических исследований / О. А. Куделич, Г. Г. Кондратенко, А. Ф. Пучков // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 296–305.
8. Мамонтова, Н. С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н. С. Мамонтова, Э. Н. Белобородова, Л. Н. Тюкалова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 27–28.
9. Положение о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете. – Минск, БГМУ, 2006. – 6 с.
10. Савельев, В. С. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе / В. С. Савельев // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 6. – С. 28–33.
11. Третьяк, С. И. В. Результаты лечения больных острым панкреатитом с применением панкреопротекторной терапии / С. И. Третьяк, А. М. Федорук, Е. В. Баранов // Актуальные вопросы современной медицины: материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ / Под ред. С. А. Кабака. – Минск, 2001. – Ч. 2. – С. 191–193.
12. Чумаков, В. Н. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В. Н. Чумаков, Л. Ф. Осинская // Вопр. мед. химии. – 1977. – Т. 27, № 5. – С. 712–715.
13. Шорох, Г. П. Острый деструктивный панкреатит / Г. П. Шорох, С. Г. Шорох; под ред. Г. П. Шороха. – Минск: Парадокс, 2013. – 208 с.
14. Шпакова, А. П. МТТ-колориметрический метод определения цитотоксической активности естественных киллерных клеток /

★ Оригинальные научные публикации

Лечебно-профилактические вопросы

А. П. Шпакова, К. С. Павлова, Т. И. Булычева // Клин. лаб. диагн. – 2000. – № 2. – С. 20–23.

15. *Agarwal, S.* Differential oxidative damage to mitochondrial proteins during aging / S. Agarwal, R. S. Sohal // Mech Ageing Dev. – 1995. – Vol. 85, № 1. – P. 55. – 63.

16. *Asakava, T.* Colorus condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – Vol. 5, № 3. – P. 137–140.

17. *Ellis, M. P.* Acute pancreatitis and the influence of socio-economic deprivation / M. P. Ellis, J. J. French, R. M. Charnley // Br J Surg. – 2009. – Vol. 96. – P. 74–80.

18. *Nishikimi, M. N.* The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen / M. N. Nishikimi, R. Appaji, K. Vagi // Biochim. Biophys. Research. Communs. – 1971. – Vol. 46, № 2. – P. 849–854.

19. *Mittal, A.* Early organ-specific mitochondrial dysfunction of jejunum and lung found in rats with experimental acute pancreatitis / A. Mittal [et al.] // HPB (Oxford). – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 332–341.

20. *Zhu, A. J.* Organ failure associated with severe acute pancreatitis / A. J. Zhu, J. S. Shi, X. J. Sun // World Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 9, № 11. – P. 2570–2573.

Поступила 24.06.2014 г.