

ВЛИЯНИЕ ЭНЕРГОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В работе изучены результаты влияния энерготропных средств на структурные нарушения в органах при остром экспериментальном панкреатите у лабораторных животных. Согласно полученным данным, острый экспериментальный панкреатит не ограничивался отдельным поражением поджелудочной железы, а характеризовался вовлечением в процесс и поражением жизненно важных органов и систем. Сравнительный анализ применения при остром экспериментальном панкреатите антиоксидантных и энерготропных субстратных средств «Эмоксипин», «Мексibel» и «Реогемин», показал более высокую эффективность последнего, которая заключалась в снижении выраженности воспаления в поджелудочной железе и в более интенсивном восстановлении ее структуры, а также в препятствии развития тяжелых структурных изменений в печени, почках и селезенке.

Ключевые слова: острый экспериментальный панкреатит, эндогенная интоксикация, синдром полиорганной недостаточности.

O. A. Kudelich, S. A. Guзов, G. G. Kondratenko

INFLUENCE OF SUBSTRATE ENERGETROPIC PREPARATIONS ON STRUCTURAL CHANGES IN ORGANS IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

The results of the influence of energotropic preparations on structural changes in organs in acute experimental pancreatitis in the laboratory animals are presented in the article. According to the study, acute experimental pancreatitis wasn't limited to single damage of the pancreas, and characterized by involvement in process and defeat of vital organs and systems. The comparative analysis of application at acute experimental pancreatitis antioxidant and energotropic substrate preparations «Emoxipine», «Mexibel» and «Reogemin» has revealed high efficiency of the latter. It was proved by decrease the severity of inflammation in the pancreas and more intensive restoration of its structure, due to prevention of organ structural pathological lesions development in the liver, kidney and spleen.

Key words: acute experimental pancreatitis, endogenous intoxication, multiple organ dysfunction syndrome.

Актуальность проблемы острого панкреатита (ОП) обусловлена высокой заболеваемостью, низкой эффективностью лечения и значительным уровнем летальности [12]. Наряду с ростом заболеваемости острым панкреатитом, не уменьшается число пациентов с деструктивными формами заболевания, составляя не менее 15–20% [8]. Как известно, при остром панкреатите выраженные морфологические изменения возникают не только в самой поджелудочной железе (ПЖ), но и в печени, брюшинной клетчатке, сальниковой сумке, брюшине двенадцатиперстной кишке (ДПК) [14]. В настоящее время получены достоверные сведения о том, что в абсолютном большинстве случаев непосредственной причиной смерти при ОП является прогрессирующая полиорганная недостаточность [6]. Летальность при тяжелых формах острого панкреатита сохраняется в пределах 30% [9].

Крайне тяжелое состояние больных и летальные исходы при остром панкреатите уже в ранние сроки обусловлены тяжелым панкреатогенным эндотоксикозом, который является многокомпонентным, сложным и существенно отличающимся от такового при других заболеваниях. Одним из главных источников токсического влияния при формиро-

вании синдрома эндогенной интоксикации считаются интенсификация свободнорадикального окисления, повышение фосфолипазной активности и снижение антиоксидантной защиты организма, являющиеся основными факторами дестабилизации мембран клеток органов и тканей, приводящим к нарушению их функций [13]. Панкреатогенная токсемия сопровождается глубокими расстройствами гемодинамики и лежит в основе развития морфофункциональных изменений органов различных анатомо-физиологических систем [10]. Таким образом, с патогенетической точки зрения синдром полиорганной недостаточности (СПОН) обусловлен тяжелой эндогенной интоксикацией, связанной с цитокинемией, накоплением промежуточных и конечных продуктов протеолиза, окислительной модификации белков, а также токсических метаболитов перекисного окисления липидов и гиперферментемией. Эти токсические субстраты способны оказывать прямое повреждающее действие на клеточные мембраны, разрушая клетки и ткани различных органов.

Высокий процент неблагоприятных исходов при тяжелых формах острого панкреатита диктует необходимость разработки новых более эффективных лечебных схем, включая ме-

тодики, предупреждающие трансформацию отечной формы острого панкреатита в деструктивную. Основой стандартного лечения ОП является инфузионная, антиферментная, антицинтиковая терапия, обезболивание, создание функционального покоя поджелудочной железе (голод, местная гипотермия), подавление секреции ПЖ и желудка и антибиотикопрофилактика. В последнее время лечебные схемы стали расширяться за счёт включения средств гистопротективного действия. С целью предупреждения нарушений и восстановления морфофункционального состояния поврежденных органов и тканей сегодня считается перспективным применение препаратов, усиливающих транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий, которые теоретически должны предупреждать развитие мембранодеструктивных явлений. Однако до настоящего времени экспериментально не выяснен вопрос о том, оказывают ли действительно эти средства влияние на синдром эндогенной интоксикации при ОП, может ли их применение прямым или опосредованным путем обеспечить защиту тканей органов-мишеней от негативного воздействия эндотоксикоза при данном заболевании. Комплексные инфузионные средства, способные осуществлять коррекцию энергетического и водно-электролитного обмена, ранее в Республике Беларусь не выпускались и клинические потребности в них обеспечивались исключительно поставками из-за рубежа. 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 энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса – натрия сукцинат (в виде натрия сукцината 6-водного-3,00 г). Кроме того в состав реогемина входят – натрия хлорид – 1,60 г, калия дигидрофосфат – 0,56 г, магний хлористый (в виде магния хлористого 6-водного) – 0,04 г, глюкозы (в виде глюкозы моногидрата или безводной) – 2,00 г, вода для инъекций – до 400 мл.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ влияния антиоксидантных и энерготропных субстратных средств «Эмоксипин», «Мексibel» и «Реогемин» на морфологическое состояние внутренних органов при экспериментальном остром панкреатите (ОЭП). Эффективность применения эмоксипина у больных острым панкреатитом была доказана С. И. Третьяком и соавт. (2001). Использование мексибела при остром тяжелом 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. Определить характер структурных нарушений в органах при остром экспериментальном панкреатите и выявить наиболее эффективную возможность их коррекции.

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) – ОЭП без лечения (n = 15); III группа – ОЭП, лечение эмоксипином (n = 15); IV группа – ОЭП, лечение мексibelом (n = 15); V группа – ОЭП, лечение реогеминном (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» [7].

Панкреатит моделировали по способу Э. С. Гулянец с соавт. (1986 г.) [2]. Данная модель была выбрана не случайно, так как развитие острого экспериментального панкреатита, вызванного у животных таким способом, сопровождается развитием всех фаз острого панкреатита, наблюдающихся у людей. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Обезболивание животных проводили внутривентриальным введением 1% раствора тиопентала натрия (70 мг/кг массы тела). Животным внутривентриально вводили препараты: эмоксипин 1% в дозе 3 мг на кг массы тела (III группа), мексibel 5% в дозе 10 мг на кг массы тела (IV группа), реогемин 10 мл на кг массы тела (V группа). 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. Из каждой группы в указанные сроки выводилось по 5 морских свинок. Велась динамическая фотосъемка.

Для гистологических исследований на 1, 3, и 5 сутки от начала эксперимента брали образцы ткани из поджелудочной железы, печени, селезенки, почки. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Затем проводили промывание в проточной воде, проведение в батарее спиртов восходящей крепости (50, 60, 70, 80, 96×2, 100×2), удаление спирта хлороформом, заливку в парафин и изготовление срезов на микротоме толщиной 5 мкм. Гистологические изменения в органах изучали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизон с помощью светового микроскопа «Leica» на увеличении в 50, 100, 200 и 400 раз. Выраженность воспалительной реакции оценивали в баллах: +1 балл – единичное краевое стояние лейкоцитов в синусоидных капиллярах, +2 балла – лейкоциты расположены преимущественно периваскулярно, воспалительный инфильтрат носит ограниченный характер, +3 балла – воспалительный инфильтрат многослойный, распространяется на всю стенку сосуда и проникает в паренхиму органа.

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. При аутопсии животных, выведенных из эксперимента на 1-е сутки от начала моделирования ОЭП, визуальное в брюшной полости определялось незначительное скопление серозно-геморрагического выпота, очаги деструкции с геморрагиями в паренхиме поджелудочной железы и жировой клетчатке.

При изучении морфологических изменений в поджелудочной железе животных II, III и IV групп уже на 1-е сутки от начала эксперимента определялись очаги некроза, кровоизлияния, вокруг очагов некроза появлялась интенсивная воспалительная реакция. При микроскопическом исследовании поджелудочной железы у животных V группы на первые сутки некроз отсутствовал, имелись только мелкие кровоизлияния и лейкоцитарная инфильтрация в парапанкреатической жировой клетчатке (рис. 1).

На 3-е сутки у животных II и III групп (эмоксипин) дистрофические изменения в поджелудочной железе нарастали, некрозы занимали 50–60% площади дольки, определялись участки кровоизлияний в жировой клетчатке, выраженная (3+) воспалительная реакция (рис. 2).

В поджелудочной железе животных IV группы (мексibel) на 3-е сутки от начала моделирования очаги некроза занимали меньшую площадь дольки (40%), воспалительная реакция вокруг зон некроза была менее выражена. В V группе (рео-

гемин) отмечалось прогрессирующее дистрофическое изменение в паренхиме поджелудочной железы по сравнению с 1-и сутками. Очаги некроза занимали до 50% долики, вокруг зон некроза определялась выраженная (3+) воспалительная инфильтрация, состоящая преимущественно из лейкоцитов и макрофагов, кровоизлияния в паренхиме и жировой клетчатке.

На 5-е сутки от начала эксперимента у животных III и V групп появлялись начальные признаки репарации в поджелудочной железе – наблюдалось рассасывание некротизированной ткани и погибших эритроцитов макрофагами и образовывалась молодая соединительная ткань, однако еще определялись участки железы с некрозами до 10–20% по периферии долики, геморрагиями и мелкими тромбозами (рис. 3).

В IV группе в этот период очагов некроза не было, отмечалось выраженное полнокровие паренхимы железы без тромбозов и кровоизлияний, определялся фиброз междольковых пространств (рис. 4).

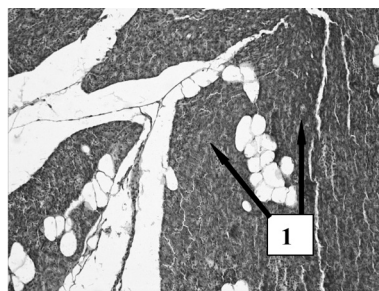
Важным элементом синдрома полиорганной недостаточности при ОП является печеночная недостаточность. Печень, как главный венозный коллектор органов брюшной полости, первой подвергается массивному воздействию активированных панкреатических ферментов, токсинов и продуктов тканевого распада. В нашем исследовании патоморфологические преобразования печени на 1-е сутки характеризовались воспалительно-инфильтративными изменениями в виде неспецифического реактивного гепатита (выраженное полнокровие, отёк межлочной ткани, пространств Диссе, лимфоидно-нейтрофильной инфильтрации портальных трактов и внутридольковой стромы, гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов). Уже через 24 часа от начала эксперимента микроскопически в печени животных II, III и IV групп отмечались признаки реактивного гепатита, выраженное (3+) венозное полнокровие и пролиферация Купферовских клеток, определялись лейкоциты в долеке. Однако в IV группе кроме этих патоморфологических изменений в печени имелись участки с восстановлением структуры и улучшением микроциркуляции (рис. 5).

У животных V группы в этот период значимых воспалительно-инфильтративных изменений в печени не отмечалось. Наблюдалось незначительное (1+) острое венозное полнокровие, отёка гепатоцитов не было, сохранность балочного строения долики, умеренная (2+) пролиферация Купферовских клеток, лейкоциты в паренхиме отсутствовали (рис. 6).

На 3-е сутки у животных всех групп в печени отмечалось нарастание микроциркуляторных нарушений. У животных III группы наблюдались дистрофические изменения не только гемоциркуляторного русла, но и гепатоцитов – выраженное (3+) венозное полнокровие, стазы в капиллярах, кровоизлияния внутри долек, дисконформация балок, умеренная (2+) воспалительная реакция (рис. 7).

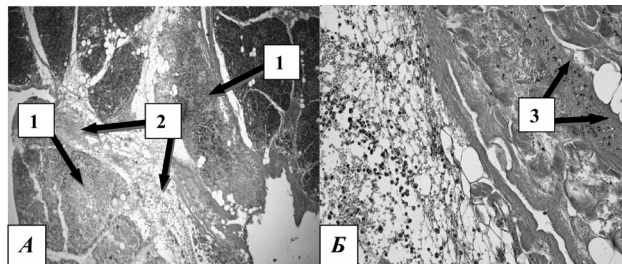
В IV группе признаки воспаления в печени затухали, лейкоцитарная инфильтрация сменялась на лимфоцитарную. У животных V группы нарушения микроциркуляции были менее выражены, однако сохранялась умеренная (2+) пролиферация Купферовских клеток, определялись единичные лейкоциты в долеке. На 5-е сутки микроскопически в печени животных исследуемых групп отмечалось затухание воспалительного процесса. Но во III и IV группах еще сохранялась невыраженная (1+) пролиферация Купферовских клеток, в портальных трактах определялись круглоклеточные инфильтраты. В печени животных V группы признаки воспаления на капсуле не определялись, имелась слабовыраженная (1+) воспалительная реакция в паренхиме органа.

Исходя из иммунологической версии развития панкреатогенного токсикоза (W. Denham, 1997), именно поджелудочная железа представляет собой естественный источник цитокинов, уровень которых необходим для нормального



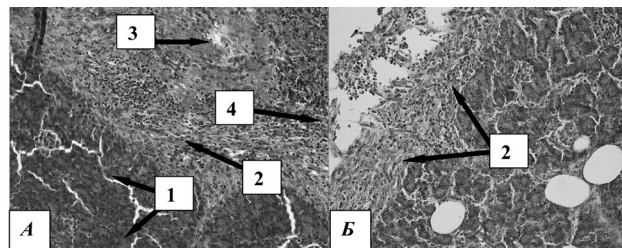
1 – нормальная ткань

Рис. 1. Микрофотография. Изменения в поджелудочной железе через 24 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных V группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 100



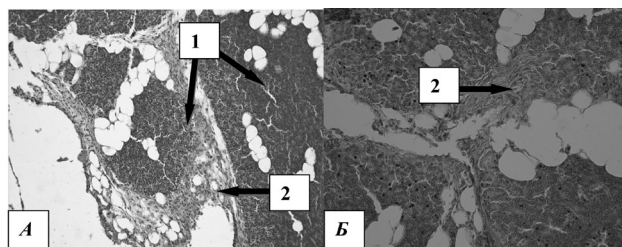
1 – зона некроза, 2 – кровоизлияния, 3 – лейкоцитарная инфильтрация

Рис. 2. Микрофотография. Изменения в поджелудочной железе через 72 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных II группы. Окраска гематоксилином и эозином. А – ув. × 40; Б – ув. × 200



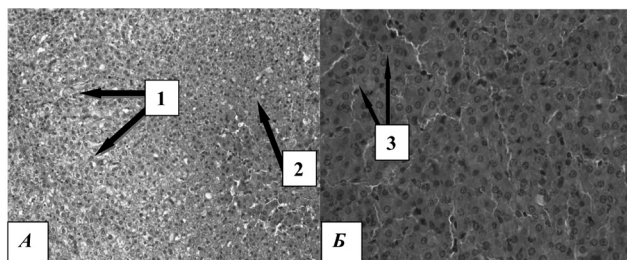
1 – нормальная ткань, 2 – участки фиброза, 3 – кровоизлияние, 4 – круглоклеточные инфильтраты

Рис. 3. Микрофотография. Изменения в поджелудочной железе на 5-е сутки от начала острого экспериментального панкреатита у животных V группы. А – окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200; Б – окраска по Ван Гизону, ув. × 200



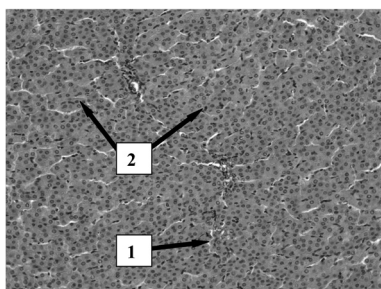
1 – нормальная ткань, 2 – участки фиброза

Рис. 4. Микрофотография. Изменения в поджелудочной железе на 5-е сутки от начала острого экспериментального панкреатита у животных IV группы. А – окраска гематоксилином и эозином, ув. × 100; Б – окраска по Ван Гизону, ув. × 200



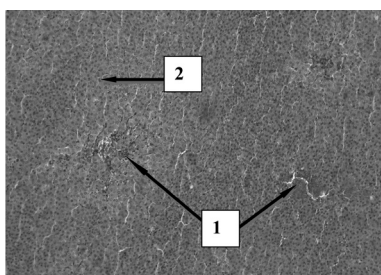
1 – вакуолярная дистрофия гепатоцитов, 2 – полнокровие, 3 – клетки Купфера

Рис. 5. Микрофотография. Изменения в печени через 24 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных IV группы. Окраска гематоксилином и эозином. А – ув. × 200; Б – ув. × 400



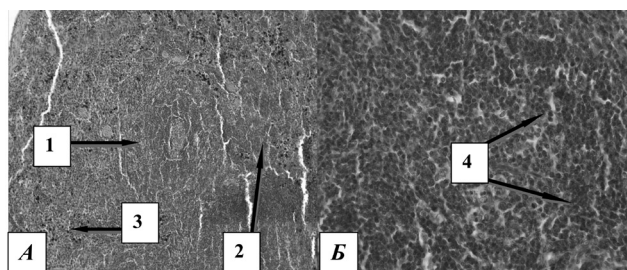
1 – полнокровие, 2 – печеночные балки

Рис. 6. Микрофотография. Изменения в печени через 24 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных V группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200



1 – полнокровие, стазы, 2 – дисконкомплексация печеночных балок

Рис. 7. Микрофотография. Изменения в печени через 72 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных III группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 100



1 – фолликул со светлым центром, 2 – полнокровие, 3 – гемосидероз, 4 – миелоз

Рис. 8. Микрофотография. Изменения в селезенке через 72 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных III группы. Окраска гематоксилином и эозином. А – ув. × 100; Б – ув. × 400

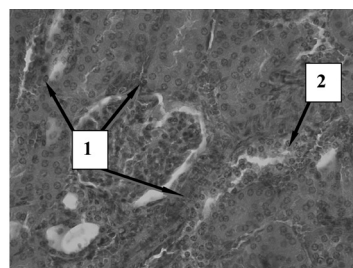
функционирования иммунной системы человека. Вероятно, что формирование панкреонекроза (суперантигена) лежит в основе блокады иммунного ответа при остром деструктивном панкреатите, результатом чего является развитие «иммунного паралича» за счет массивной аутоагрессии иммунной системы против собственных антигенов [3]. При гистологическом исследовании селезенки (периферический орган кроветворения и иммуногенеза) у животных II, III, IV и V групп были выявлены патоморфологические изменения характерные для фазы гипериммунного ответа (гиперплазия, полнокровие, миелоз). Уже через 24 часа от начала эксперимента при гистологическом исследовании селезенки животных всех групп определялось полнокровие красной пульпы, появлялись лимфатические фолликулы со светлыми центрами, где отмечалась незначительная пролиферация лимфоцитов с бластотрансформацией, в красной пульпе единичные лейкоциты. На 3-е сутки у животных всех групп более четко определялись светлые центры в лимфатических фолликулах, количество сегментоядерных лейкоцитов в красной пульпе нарастало, т. е. имел место заметный миелоз (рис. 8). Во III и IV группах на капсуле селезенки определялась выраженная (3+) лейкоцитарная инфильтрация. В V группе в этот же период признаков воспаления на капсуле не отмечалось.

К концу эксперимента на 5-е сутки у животных всех групп признаки воспалительной реакции в селезенке затухали, на капсуле определялись скудные инфильтраты из гистиоцитов и макрофагов.

Как уже было отмечено, острый панкреатит сопровождается развитием тяжелой эндогенной интоксикации, при которой почки быстро вовлекаются в патологический процесс, возникает недостаточность их функции, что в свою очередь приводит к прогрессированию эндотоксикоза. По данным ряда авторов, изменения со стороны почек проявляются в первую очередь нарушением почечной микроциркуляции с нарастающими процессами дистрофии и альтерации паренхиматозных элементов, в результате возникшей ишемии в почках наблюдаются процессы дегенерации почечных канальцев [11]. В нашем исследовании микроскопические изменения в почках животных II, III и IV групп были неспецифичны, и уже на 3-е сутки от начала эксперимента в почках наблюдалось острое венозное полнокровие, стазы в капиллярных петлях клубочков, набухание и дистрофические изменения эпителия канальцев (рис. 9).

В V группе животных, которым для лечения применялся реогемин, на всех этапах эксперимента патоморфологически значимых изменений в почках не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при остром экспериментальном панкреатите гистологические изменения во внутренних органах, обусловленные эндотоксикозом, тесно связаны также с нарушениями сосудистой



1 – полнокровие, 2 – гидропическая дистрофия эпителия нефронов

Рис. 9. Микрофотография. Изменения в почке через 72 часа от начала острого экспериментального панкреатита у животных III группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400

проницаемости и с периферическим сладж-синдромом, что, в конечном счете, блокирует микроциркуляцию. Генерализованные расстройства микроциркуляции являются причиной местной тканевой гипоксии, которая в свою очередь ведет к накоплению высокотоксичных продуктов неполного окисления [4]. В таких случаях недостаточное обеспечение тканей кислородом связано с невозможностью утилизации его в клеточном метаболическом цикле вследствие ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий, который более 90% кислорода использует для синтеза АТФ [1]. Возникающий вследствие гипоксии энергетический дефицит клеток различных органов логично расценивать как еще один и, возможно, главный механизм формирования дисфункции органов и систем при тяжелом 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 здесь становится основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ [1, 5].

Выводы

1. Использованная в работе модель острого экспериментального панкреатита через 24 часа от начала моделирования приводит к появлению признаков деструкции в поджелудочной железе – очагов некроза, которые занимали до 50–60% долек, при этом наблюдается выраженная воспалительная инфильтрация с геморрагическим компонентом.

2. Морфологические изменения в печени при остром экспериментальном панкреатите характеризовались воспалительно-инфильтративными изменениями, выраженным полнокровием, отёком межтканевой ткани, расширением пространств Диссе, дисконкомплексацией печеночных балок. В селезенке определялись гистологические изменения характерные для фазы гипериммунного ответа – гиперплазия, полнокровие и миелоз. В почках наблюдалось острое венозное полнокровие, стазы в капиллярных петлях клубочков, набухание и дистрофические изменения эпителия канальцев.

3. Сравнительный анализ результатов применения при остром экспериментальном панкреатите «Эмоксипина», «Мексибела» и «Реогемина», показал более высокую эффективность энерготропного субстратного средства «Реогемин» в отношении защиты внутренних органов и предупреждения цитотоксических эффектов.

Литература

1. Афанасьев, В. В. Клиническая фармакология реамберина / В. В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Гулянец, Э. С. Способ моделирования панкреатита : а. с. 1027755 СССР, МКИ G 09 В23/28 / 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.
3. Дибиров, А. Д. Изменения в панкреатогепатодуоденальных органах при экспериментальном остром липогенном панкреатите / А. Д. Дибиров [и др.] // Бюлл. exper. биол. мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 813–817.
4. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко; под ред. Н. Н. Зайко. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 635 с.
5. Косинец, В. А. Влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 8–15.
6. 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.
7. Положение о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете. – Минск : Изд-во БГМУ, 2006. – 6 с.
8. Ellis, M. P. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation / M. P. Ellis, J. J. French, R. M. Charnley // Br J Surg. – 2009. – Vol. 96. – P. 74–80.
9. Hazra, N. Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study / N. Hazra // Br J Gen Pract. – 2014. – Vol. 64, № 622. – P. 295–301.
10. Raraty, M. G. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies / Raraty M. G [et al.] // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2004. – Vol. 6, N 2. – P. 99–103.
11. Schwartz, M. M. Role of glomerular epithelial cell injury in the pathogenesis of glomerular scarring in the rat remnant kidney model / M. M. Schwartz, A. K. Bidani // Amer. J. Pathol. – 1993. – Vol. 142. – P. 209–219.
12. Spanier, B. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995–2005 / B. Spanier, M. J. Bruno, M. G. Dijkgraaf // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 20. – P. 3018–326.
13. Sweiry, J. H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis / J. H. Sweiry, G. E. Mann // Scand J Gastroenterol-Suppl. – 1996 – Vol. 219. – P. 10–15.
14. Zatevahin, I. I. Estimation organ and non organ damage at acute destructive pancreatitis and its influence on lethality / I. I. Zatevahin, M. M. Tsitsishvili // The surgical Annals. – 2003. – № 1. – P. 35–42.