

## ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>, НИИ пульмонологии и фтизиатрии<sup>2</sup>, Белорусская медицинская академия последипломного образования<sup>3</sup>

*У животных с острым экспериментальным холециститом изучены показатели эндогенной интоксикации, интенсивность перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, состояние антиоксидантной системы, гистологическое строение печени и поджелудочной железы. Установлено, что использование мексидола препятствует нарастанию явлений эндогенной интоксикации, интенсивности свободно радикальных процессов, снижает выраженность морфологических изменений в ткани печени и поджелудочной железы экспериментальных животных.*

**В** настоящее время острый холецистит (ОХ) является одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [6]. Несмотря на совершенствование хирургической тактики, частота послеоперационных осложнений при данной патологии, прежде всего у лиц пожилого и старческого возраста, достаточно высока [4, 26]. По мнению ряда авторов, последнее во многом обусловлено нарушением компенсаторных механизмов гомеостаза, развитием эндогенной интоксикации (ЭИ), снижением детоксикационной функции печени [15, 16, 33].

Прогрессирование воспалительного процесса при ОХ сопровождается морфологическими изменениями печени [21, 28], нарушение функций которой способствует нарастанию явлений ЭИ [16]. Сведения о гистоструктуре поджелудочной железы (ПЖ) у больных ОХ при отсутствии явлений клинически выраженного панкреатита крайне малочисленны и не позволяют в должной мере осветить особенности реактивных изменений органа, а также их роль в патогенезе сочетанных поражений желчного пузыря и ПЖ. Вместе с тем, данные о морфофункциональном состоянии ПЖ при поражении печени [9], а также сведения о чувствительности ее к повреждающему действию свободных радикалов [7, 36], позволяют предположить, что одной из причин изменения ПЖ при ОХ является реакция ее на ЭИ.

Существенным фактором, влияющим на развитие ЭИ, независимо от этиологии последней, является гипоксия и связанная с ней активация свободнорадикальных процессов, реализующаяся в виде перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительной модификации белков (ОМБ), нуклеиновых кислот [22, 29].

Усиление этих процессов приводит к нарушению существующего в физиологических условиях баланса между про- и антиоксидантными системами (АОС) в сторону повыше-

ния активности первых, т.е. возникновению окислительного стресса (ОС) [31, 33]. ОС сопровождается неконтролируемой генерацией активных форм кислорода, которые способны нарушать структуру и функцию клеточных мембран, приводить к тяжелым нарушениям клеточного метаболизма, существенным изменениям гомеостаза [13, 31]. Поэтому необходимость диагностики и возможность коррекции ОС, как одной из причин ЭИ у больных хирургического профиля, имеют существенное значение в условиях современной клиники.

В настоящее время внимание исследователей привлекают вопросы использования препаратов, синтезированных на основе янтарной кислоты (сукцинат-содержащих препаратов), с целью коррекции процессов свободно-радикального окисления и явлений тканевой гипоксии у больных с воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. Основным компонентом этих препаратов является янтарная кислота-универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса [2]. В практике ургентной хирургии широкое распространение получил препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), который является ингибитором перекисного окисления липидов, стабилизирует биологические мембраны клеток, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий [2, 14]. Вместе с тем, следует отметить, что использование указанного антиоксидантного метаболического корректора в комплексном лечении больных ОХ еще не получило должного патогенетического обоснования в эксперименте. В связи с вышеуказанным, нами было проведено изучение изменений показателей гомеостаза, гистологической структуры печени и поджелудочной железы у животных с острым экспериментальным холециститом, а также оценка возможности коррекции этих изменений при использовании сукцинат-содержащего препарата мексидол.

**Материал и методы**

Экспериментальные исследования были выполнены на 48 лабораторных животных (морских свинок обоего пола массой 450-550 г, одного возраста, из вивария БГМУ). Перед проведением экспериментов все животные содержались на стандартной диете в режиме трехнедельного карантина. Исследования проводились на базе ЦНИЛ БГМУ и ЦНИЛ БелМАПО (руководитель патологической группы – д.м.н. Римжа Е.А.). Острый холецистит моделировали по способу [35]. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Из эксперимента животных выводили через 24 и 48 часов путем одномоментной декапитации на фоне тиопенталового наркоза. Все эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работы с использованием экспериментальных животных» [18]. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: контроль (интактные животные); 1.1 и 1.2-животные с ОЭХ через 24 и 48 часов от начала эксперимента; 2.1 и 2.2-животные с ОЭХ, леченные мексидолом, выведенные из эксперимента через 24 и 48 часов соответственно. Внутримышечное введение мексидола в дозе 25мг/кг веса начинали после моделирования ОЭХ.

У всех животных производили забор тканей желчного пузыря, печени и поджелудочной железы (ПЖ), крови; изучали морфологические, биохимические и гематологические показатели. Образцы ткани брали из стенки желчного пузыря, правой доли печени и правой доли ПЖ, фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Показатели основных констант гомеостаза, а также гистологические изменения стенки желчного пузыря, тканей печени и ПЖ у лабораторных животных с ОЭХ оценивали в сравнении с контролем.

Гематологические и биохимические показатели определяли общепринятыми методами. Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню накопления малонового диальдегида (МДА) в гемолизатах крови по методу [30]. Состояние АОС оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД в гемолизатах крови определяли методом [34] в модификации [27], активность каталазы – методом [20].

С целью оценки уровня эндогенной интоксикации проводилось измерение содержания олигопептидов (ОП) спектрофотометрически в сыворотке крови по методу [10]. ОМБ сыворотки крови оценивали по накоплению битирозина и снижению флуоресценции остатков триптофана. Интенсив-

Таблица 1. Влияние мексидола на показатели общего и биохимического анализов крови у животных с острым экспериментальным холециститом

Показатели	Группы сравнения		
	Контроль n=12	1.1 n=12	2.1 n=12
Гемоглобин, г/л	125,6±2,5	121,4±5,7	123,6±2,3
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л	4,96±0,1	4,8±0,2	4,9±0,1
Гематокрит, %	40,9±0,9	39,9±1,6	40,2±0,7
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	8,3±1,2	12,9±1,1*	10,2±1,3
Общий белок, г/л	58,9 ± 0,2	50,3 ± 2,1*	52,8 ± 1,6*
Альбумин, г/л	24,0±2,4	19,1±1,8	28,3±1,5#
АЛТ, Ед/л	47,0±6,0	86,2±6,3*	64,6±5,9#
АСТ, Ед/л	42,1±3,8	68,5±3,8*	53,7±4,0

Примечание: \*p<0,05 – достоверность по сравнению с контролем, # p<0,05 – достоверность по сравнению с группой 1.

ность флуоресценции выражали в условных единицах [12]. Исследования показателей ЭИ и ОМБ выполнены на базе МГЭУ им. А.Д. Сахарова.

Обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакетов прикладных программ MS Excel и «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США).

**Результаты и обсуждение**

Через 24 часа после начала эксперимента микроскопически во всех оболочках стенки желчного пузыря выявлялись диффузный отек, полнокровие, явления эритро- и лейкостаза в сосудах микроциркуляторного русла, воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов. Дистрофические изменения эпителия слизистой характеризовались вакуолизацией цитоплазмы и кариопикнозом, встречались небольшие очаги некроза слизистой. Через 48 часов от начала эксперимента выраженность воспалительных изменений нарастала. Распространенные некрозы в стенке ЖП чередовались с относительно сохранившимися участками, где наблюдались морфологические изменения, характерные для флегмонозного и флегмонозно-язвенного холецистита. Таким образом, использованная в работе модель экспериментального холецистита приводила к появлению признаков острого деструктивного воспаления желчного пузыря через 24 часа от начала эксперимента.

Учитывая данные литературы, свидетельствующие, что перевязка пузырного протока не всегда приводит к развитию ОХ [35], следует признать, что основным патогенетическим звеном возникновения данной патологии в услови-

Таблица 2. Влияние мексидола на показатели эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления у животных с острым экспериментальным холециститом

Показатели	Группы сравнения				
	Контроль n=12	1.1 n=12	1.2 n=12	2.1 n=12	2.2 n=12
ОП	5,2±0,2	6,0±0,4	6,9±0,4*	6,0±0,2	6,3±0,2
МДА, мкмоль/мг Нв	1,3±0,1	1,7±0,1*	1,8±0,1*	1,7±0,1*	2,2±0,3*
СОД, Ед/мг Нв	3,4±0,2	3,5±0,3	3,4±0,1	3,2±0,2	3,5±0,4
Каталаза, мкмоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мгНв *мин	19,9±2,8	26,8±1,2	20,7±3,7	21,9±2,2	33,6±2,9*
Битирозин, усл. ед.	141,6±7,6	183,2±8,5*	211,7±5,9*	191,5±8,6*	198,4±6,1*
Триптофан, усл. ед.	281,5±8,7	242,7±10,3*	136,6±9,2*	280,1±5,7	211,6±7,2*#

Примечание: \*p<0,05 – достоверность по сравнению с контролем, # p<0,05 – достоверность по сравнению с группой 1 в соответствующие сроки.

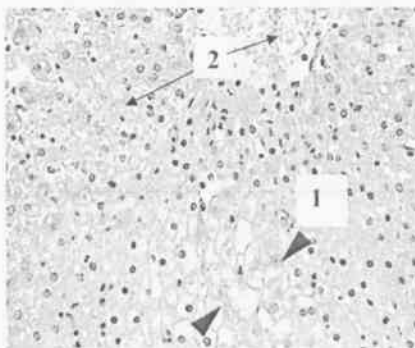
ях проведенного нами эксперимента является ишемия стенки желчного пузыря. Имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие, что у лиц пожилого и старческого возраста развитию деструктивных форм ОХ, наряду с обтурацией, способствуют и явления ишемии стенки желчного пузыря [11], подтверждает правомерность создания подобной модели.

Развитию деструктивных изменений в стенке желчного пузыря сопутствовали гематологические и биохимические изменения.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у животных с ОЭХ уже через 24 часа от начала эксперимента отмечались статистически достоверное нарастание количества лейкоцитов в периферической крови, активности АЛТ и АСТ, снижение содержания общего белка в сыворотке крови. Введение мексидола препятствовало существенным изменениям изученных нами показателей гомеостаза, за исключением общего белка, содержание которого оставалось достоверно ниже уровня контрольных значений. У животных, леченых мексидолом, уровень альбумина и активность АЛТ были достоверно выше по сравнению с животными 1-й группы (табл. 1).

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, у животных с ОЭХ уже через 24 часа отмечалось увеличение содержания ОП в сыворотке крови, свидетельствующее о нарастании ЭИ, которое через 48 часов от начала эксперимента достигало статистически достоверных величин. У животных с ОЭХ статистически достоверно повышался уровень МДА при отсутствии соответствующего изменения активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы, что свидетельствовало о развитии ОС. Кроме того, наличие язвлений ОС в условиях ОЭХ подтверждала интенсификация процессов ОМБ, о которой судили по достоверному повышению содержания билирубина и снижению уровня триптофана уже через 24 часа от начала эксперимента. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов, свидетельствующих, что в условиях острого воспалительного процесса в брюшной полости происходит повышение содержания билирубина и снижение уровня триптофана в сыворотке крови [5] (табл. 2).

Предпринятое нами исследование позволило установить, что развитие ОДХ в эксперименте сопровождалось изменением структуры ткани печени и поджелудочной железы. При гистологическом исследовании через 24 часа после моделирования ОХ в ткани печени отмечались отек и незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме портальных трактов, отек пространств Диссе. Наблюдались белковая (зернистая, гидропическая), мелко-



**Рис. 1.** Морфологические изменения в печени морской свинки при остром деструктивном холецистите через 24 часа от начала эксперимента:

1 – гидропическая, баллонная дистрофия и колликвационный некроз гепатоцитов, 2 – полнокровные центральная вены и синусоиды. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x 400

среднекапельная жировая дистрофия, а также уменьшение содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов (рис. 1). Через 48 часов от начала эксперимента выраженность выявленных нарушений нарастала.

У животных, получавших мексидол, изменения печени носили сходный характер, но были менее выражены. Через 24 часа после моделирования ОХ отмечались: полнокровие синусоидов, явления эритро- и лейкостаза в сосудах были выражены в значительно меньшей степени. В цитоплазме гепатоцитов наблюдались умеренная убыль гликогена, белковая и жировая дистрофия, затрагивавшая как отдельные клетки, так группы гепатоцитов, встречались единичные мелкоочаговые некрозы гепатоцитов. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме портальных трактов была незначительной и носила очаговый характер (рис. 2).

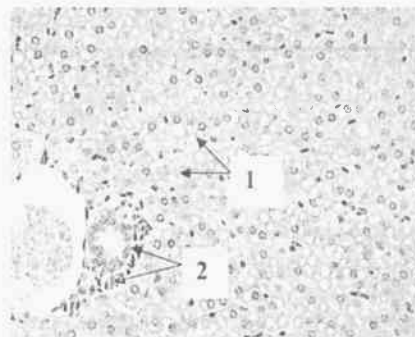
Через 48 часов после начала эксперимента в гепатоцитах животных, леченых мексидолом, отмечались преимущественно мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, значительно меньшая убыль гликогена по сравнению с животными, которым мексидол не вводился; мелкоочаговые некрозы клеток печени были немногочисленны.

В ткани поджелудочной железы через 24 часа после моделирования ОХ отмечались отек стромы, явления стаза в сосудах микроциркуляторного русла, диапедезные кровоизлияния, мелкоочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Имела место слабо выраженная базофилия и нечеткость контуров цитоплазмы клеток островков Лангерганса (рис. 3). Через 48 часов изменения в ткани железы были выражены в большей степени. Наблюдались признаки застоя секрета в выводных протоках железы, вакуолизация цитоплазмы клеток паренхимы.

В поджелудочной железе животных, леченых мексидолом, через 24 часа от начала эксперимента, отмечался незначительный отек стромы железы и островков Лангерганса, незначительная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, умеренное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, сохранившаяся эпителиальная выстилка выводных протоков. Признаки нарушения оттока секрета отмечались лишь в мелких выводных протоках железы (рис. 4).

Через 48 часов после начала эксперимента изменения в ткани поджелудочной железы животных, леченых мексидолом, имели место умеренно выраженные реактивные изменения, состоявшие в слабо выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации и отеке стромы, неравномерном кровенаполнении сосудов, умеренно выраженной вакуолизации цитоплазмы клеток ацинусов и островков Лангерганса.

Полученные нами данные указывают,



**Рис. 2.** Морфологические изменения в печени морской свинки при остром деструктивном холецистите на фоне лечения мексидолом через 24 часа от начала эксперимента:

1 – средне- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, 2 – лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x 400

что развитие деструктивных изменений в стенке желчного пузыря сопровождается изменением показателей периферической крови, прогрессирующей дисфункцией основных систем гомеостаза-снижением в сыворотке крови общего белка, повышением активности АЛТ и АСТ, развитием эндогенной интоксикации, интенсификацией процессов ПОЛ и ОМБ. Это согласуется с данными других авторов о возникновении окислительного стресса в условиях острого экспериментального холецистита [17].

Вовлечение печени в патологический процесс уже на ранних стадиях холецистита определяется существующей тесной анатомической и физиологической взаимосвязью между печенью и желчным пузырем, общностью кровоснабжения и иннервации этих органов.

Анализируя гистологические изменения ткани печени при ОЭХ, можно сделать заключение о том, что его развитие сопровождается повреждением гепатоцитов, нарушениями микроциркуляции, проявляющимися расширением и полнокровием синусоидов, формированием агрегатов из форменных элементов крови, а также воспалительной инфильтрацией порталных трактов. Тяжесть структурных изменений в печени в значительной степени определяется выраженностью воспалительно-деструктивных процессов в стенке желчного пузыря, что согласуется с результатами исследований других авторов [21, 28].

Выявленные нами при гистологическом исследовании изменения печени морских свинок в условиях острого экспериментального холецистита соответствуют картине так называемого неспецифического реактивного гепатита (НРГ), что согласуется с данными литературы [8, 19, 23]. НРГ рассматривается не как самостоятельная нозологическая единица, а как сопутствующий симптом, свидетельствующий о реакции печеночной ткани на внепеченочное заболевание [23].

Морфологические данные, указывающие на повреждение гепатоцитов, сочетаются с результатами биохимического исследования крови, свидетельствующего о повышении активности ферментов цитолиза, снижении содержания белка (табл. 1).

Проведенные нами гистологические исследования позволили установить, что у животных с ОЭХ развиваются изменения ткани поджелудочной железы, соответствующие картине отечного панкреатита [24]: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, отек межтубулярной стромы, дистрофические изменения клеток паренхимы, а также признаки застоя секрета в ацинусах и выводных протоках. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования поджелудочной железы, полученными при моделировании ОЭХ на собаках [25], а также подтверждаются ре-

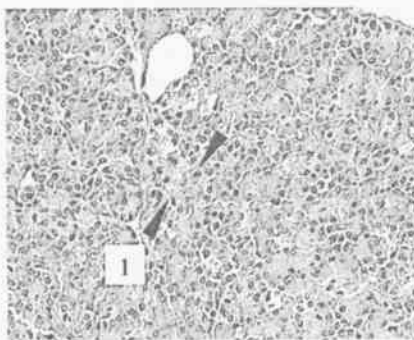


Рис. 3. Морфологические изменения в ткани поджелудочной железы морской свинки при остром деструктивном холецистите без лечения через 24 часа от начала эксперимента:

1 – мелкофокусный некроз клеток ацинусов. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. х 400

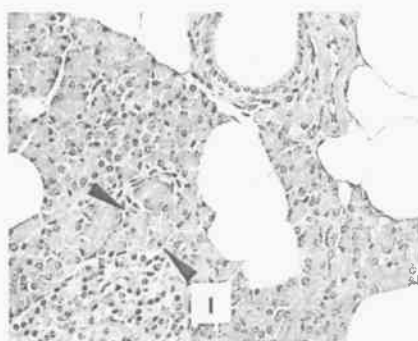


Рис. 4. Морфологические изменения в ткани поджелудочной железы морской свинки при остром деструктивном холецистите на фоне лечения мексидолом через 24 часа от начала эксперимента.

1 – дистрофические изменения клеток ацинусов. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. х 400

зультатами изучения биопсий поджелудочной железы, проведенных у больных, оперированных по поводу ОХ [1, 7]. Учитывая отсутствие у морских свинок сообщения выводного протока ПЖ с общим желчным протоком, а также возникновение эндогенной интоксикации и окислительного стресса при ОЭХ, можно предположить, что развитие установленных нами морфологических изменений поджелудочной железы является следствием повышенной продукции свободных радикалов. Это подтверждается данными других авторов [32].

В соответствии с вышесказанным, логичным, на наш взгляд, явилось предположение о возможности коррекции нарушений гомеостаза, а также морфологических изменений печени и поджелудочной железы у животных с ОЭХ введением сукцинат-содержащих препаратов, оказывающих антиоксидантное и антигипоксантное действие.

Полученные нами данные свидетельствуют, что введение мексидола снижало проявления эндогенной интоксикации, уменьшало интенсивность свободнорадикальных процессов. Использование сукцинат-содержащего препарата снижало выраженность морфологических изменений в печени и поджелудочной железы у экспериментальных животных, что на наш взгляд, подтверждает предположение об обусловленности этих изменений эндогенной интоксикацией, окислительным стрессом и свидетельствует о целесообразности использования мексидола в комплексной терапии острого деструктивного холецистита.

#### Выводы

1. Используемая в работе модель экспериментального холецистита приводит к появлению признаков острого деструктивного воспаления желчного пузыря через 24 часа от начала эксперимента.

2. Развитие острого экспериментального холецистита сопровождается возникновением эндогенной интоксикации, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, существенными изменениями гистологической структуры печени и поджелудочной железы, нарастающих при прогрессировании воспалительно-деструктивных изменений в стенке желчного пузыря.

3. Использование сукцинат-содержащего препарата мексидол препятствует нарастанию явлений эндогенной интоксикации, интенсивности свободно-радикальных процессов, снижает выраженность гистологических изменений в ткани печени и поджелудочной железы экспериментальных животных.

#### Литература

1. Асеев, В. П. Пункционная биопсия поджелудочной железы при заболеваниях органов пищеварения / В. П. Асеев

- // Клиническая хирургия. 1987. № 11. С. 43 – 45.
2. **Афанасьев, В. В.** Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей / В. В. Афанасьев. СПб., 2005. 45 с.
  3. **Баранов, Е. В., Федорук, А. М., Третьяк, С. И.** Экспериментальное обоснование локального применения патогенетических препаратов при лечении острого панкреатита // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: сб. научн. тр. / под ред. Г. П. Шороха. Минск, 1999. Т. 4. С. 148 – 151.
  4. **Бебуришвили, А. Г.** Принципы лечения больных острым холециститом с максимально высоким операционно-наркотическим риском / А. Г. Бебуришвили [и др.] // Матер. Выездного пленума Пробл. комиссии «Неотложная хирургия» и Всеросс. научно-практич. конф., посвященной 60-летию научного общества на КМВ. Москва-Пятигорск, 2005. С. 18 – 20.
  5. **Богдан, В. Г.** Экспериментальное обоснование отдельных направлений патогенетического лечения абдоминального сепсиса / В. Г. Богдан // Бел. мед. журн. 2004. № 1 (7). С. 36 – 39.
  6. **Борисов, А. Е.** Современное состояние проблемы лечения острого холецистита / А. Е. Борисов [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. 2001. Т. 160, № 6. С. 92 – 95.
  7. **Бородин, В. И.** Реактивный билиарный панкреатит / В. И. Бородин, М. А. Козырев, П. П. Солдатенко // Материалы XXI Пленума Правления общества белорусских хирургов: сб. тр. Минск, 1997. С. 211 – 212.
  8. **Вандан, Я. Н.** Реактивные изменения в паренхиме печени при холециститах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Я. Н. Вандан. Тарту, 1978. 19 с.
  9. **Васильева, Н. С.** Функционально-морфологическое состояние поджелудочной железы у больных хроническим гепатитом и циррозом печени различной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Н. С. Васильева. Москва, 1992. 20 с.
  10. **Гаврилов, В. Б.** Определение тирозинсодержащих пептидов в плазме крови с коррекцией фонового поглощения. Резкое повышение чувствительности теста к интоксикации организма / В. Б. Гаврилов [и др.] // Клин. лаб. диагностики. 2004. № 6. С. 19 – 22.
  11. **Гостицев, В. К.** Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста / В. К. Гостицев, М. А. Евсеев // Хирургия. 2001. № 9. С. 30 – 34.
  12. **Дубинина, Е. Е.** Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона / Е. Е. Дубинина [и др.] // Биохимия. 2002. Т. 67. С. 413 – 421.
  13. **Дубинина, Е. Е.** Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47. № 6. С. 561 – 581.
  14. **Дюмаев, К. М.** Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов. М., Изд-во Института биомедицинской химии, 1995. 272 с.
  15. **Жидовинов, А. А.** Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита / А. А. Жидовинов, В. А. Журнаджянц, Г. И. Жидовинов // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 3. С. 27 – 33.
  16. **Жидовинов, Г. И.** Печеночная недостаточность как фактор риска при остром осложненном холецистите / Г. И. Жидовинов, Л. А. Иголкина, И. Н. Климович // Анналы хир. гепатологии. 2002. № 1. С. 109.
  17. **Кузикеев, М. А.** Пролонгированная озонотерапия реактивного гепатита при остром деструктивном холецистите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / М. А. Кузикеев. Алматы-Барнаул, 2003. 22 с.
  18. **Лабораторные животные** (разведение, содержание, использование в эксперименте) / И. П. Западнюк [и др.]. Киев: Вища школа, 1983. 383 с.
  19. **Логинов, А. С.** Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. М.: Медицина, 1985. 234 с.
  20. **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.
  21. **Мишнев, О. Д.** Структурно-метаболическая характеристика ацинусов печени собак при остром холецистите / О. Д. Мишнев, И. М. Дядищева // Бюлл. exper. биол. и мед. 2003. Т. 135. № 2. С. 223 – 226.
  22. **Новоцадов, В. А.** Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В. А. Новоцадов, В. Б. Писарев. Волгоград: изд-во ВОЛГМУ, 2004. 240 с.
  23. **Подымова, С. Д.** Болезни печени / С. Д. Подымова. М.: «Медицина», 1993. 544 с.
  24. **Савельев, В. С.** Острый панкреатит / В. С. Савельев, В. М. Буянов, Ю. В. Огнев. М.: Медицина, 1983. 240 с.
  25. **Скрипников, Н. С.** Экспериментальный холецистит / Н. С. Скрипников, В. С. Шевченко, С. И. Дубинин. Полтава, изд-во Полтава, 1991. 52 с.
  26. **Фомин, А. В.** Механизмы системной адаптации, их нарушения и коррекция в абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / А. В. Фомин; Витеб. гос. мед. ун-т. Смоленск, 2007. 42 с.
  27. **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.
  28. **Юхтин, В. И.** Значение морфологических изменений печени при остром обтурационном холецистите в определении хирургической тактики / В. И. Юхтин, А. И. Хрипун // Хирургия. 1996. № 3. С. 53 – 56.
  29. **Alam, K.** Immunogenicity of mitochondrial DNA modified by hydroxyl radical / K. Alam, Moinuddin, S. Jabeen // Cell Immunol. 2007. Vol. 247. № 1. P. 12 – 17.
  30. **Asakava, T.** Colorus condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // Lipids. 1980. Vol. 5. № 3. P. 137 – 140.
  31. **Betteridge, D. J.** What is oxidative stress? / D. J. Betteridge // Metabolism. 2000. Vol. 49. № 2. Suppl. 1. P. 3 – 8.
  32. **Esrefoglu, M.** Ultrastructural Clues for the protective effect of ascorbic acid and n-acetylcysteine against oxidative damage on caerulein-induced pancreatitis / M. Esrefoglu [et al.] // Pancreatol. 2006. № 6. P. 477 – 485.
  33. **McCord, J. M.** The evolution of free radicals and oxidative stress / J. M. McCord // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. № 8. P. 652 – 659.
  34. **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. Commun. 1971. Vol. 46. № 2. P. 849 – 854.
  35. **Shaked, G.** Acute acalculous cholecystitis-experimental and clinical observations / G. Shaked [et al.] // Isr. J. Med. Sci. 1988. Vol. 24. № 8. P. 401 – 404.
  36. **Tadao, M.** Role of free radicals in the development of severe acute pancreatitis / M. Tadao, O. Yuji // Nippon Rinsho. 2004. Vol. 62. № 11. P. 2015 – 2020.