

Способы моделирования острого панкреатита (обзор литературы)

М.А.Агапов¹, В.А.Горский¹, В.А.Петров¹, М.Д.Поливода¹, А.Ю.Кравченко², А.И.Баттаев³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва (ректор — проф. А.Г.Камкин);

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (ректор — чл.-кор. РАМН, проф. П.В.Глыбочко);

³Главный военный клинический госпиталь ФСБ России, Голицыно, Московская область (начальник — проф. В.В.Кичин)

Изучение патогенеза острого панкреатита и исследование новых лечебных стратегий являются одними из основных научных направлений urgentной хирургии. В связи с этим экспериментальные модели острого панкреатита до сих пор остаются важным исследовательским инструментом. В данном обзоре представлены инвазивные и неинвазивные модели острого панкреатита. Обсуждаются как недостатки, так и положительные свойства каждой модели.

Ключевые слова: острый панкреатит, экспериментальные модели

Modeling Techniques of Acute Pancreatitis: A Literature Review

М.А.Агапов¹, В.А.Горский¹, В.А.Петров¹, М.Д.Поливода¹, А.Ю.Кравченко², А.И.Баттаев³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow (Rector — Prof. A.G.Kamkin);

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Rector — Corr. Member of RAMS, Prof. P.V.Glybochko);

³Main Military Clinical Hospital of the Russian FSS, Golitsyno, Moscow Region (Head — Prof. V.V.Kichin)

The study of pathogenesis of acute pancreatitis and exploration of new treatment strategies are among the main scientific directions of urgent surgery. In connection with this, experimental models of acute pancreatitis are still an important research tool. In this review the invasive and noninvasive models of acute pancreatitis are presented. There are discussed disadvantages and positive features of each model.

Key words: acute pancreatitis, experimental models

Субклеточные механизмы развития острого панкреатита (ОП) до сих пор не известны. Возможности терапевтического воздействия ограничены из-за отсутствия понимания молекулярных аспектов течения данного заболевания. Именно поэтому исследование патофизиологических процессов, лежащих в основе развития ОП, должно привести к появлению новых патогенетически целесообразных стратегий лечения. Незаменимым подспорьем в данном вопросе остается изучение ОП в эксперименте на лабораторных животных.

До конца 1970-х гг. XX века основными лабораторными животными для моделирования ОП были собаки. В настоящее время, учитывая экономический и этический аспекты, чаще для проведения экспериментов используют мышей, крыс, опоссумов и кроликов. Безусловно, один из ключевых параметров при выборе лабораторного животного — необходимость в последующей экстраполяции полученных результатов на организм человека, поэтому следует учитывать также анатомические и физиологические различия.

К настоящему времени предложено множество методик для изучения ОП. Группа методик, связанных с различными видами размножения поджелудочной железы (ПЖ) (травматические), в настоящее время интересна только в историческом аспекте, так как не отвечает в достаточной мере требованию экстраполяции патологического процесса. Сюда следует отнести термические (раскаленным инструментом типа металлической «гребенки»), механические травмы ПЖ [1]. Те же недостатки присущи и токсико-инфекционной группе. Это методы,

Для корреспонденции:

Агапов Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-9677

E-mail: getinfo911@mail.ru

Статья поступила 04.04.2014, принята к печати 17.09.2014

основанные на введении непосредственно в ткань ПЖ желчи, скипидара, хлорэтила, растворов хлористоводородной кислоты, хлорида цинка, хромовой кислоты. Исходом таких воздействий является склероз паренхимы [2].

Для удобства изложения материала мы предприняли попытку разделить существующие модели ОП на инвазивные и неинвазивные.

Неинвазивные модели острого панкреатита

Одними из первых, кто предложил для развития ОП стимуляцию работы ПЖ, были Lium и Portsmouth (1948). При этом в качестве стимуляторов использовали различные вещества (инсулин подкожно, пилокарпин подкожно, эзерин внутримышечно, промолотая печень с молоком или сметана 2 раза в день) [3]. Данные модели по своей эффективности в значительной степени уступают церулеиновой модели ОП.

Инъекция церулеина. Церулеин (синтетический аналог холецистокинин-панкреозимина) успешно использовали для моделирования ОП у крыс [4], мышей [5], собак [6] и сирийских хомяков [7]. Считается, что ОП можно индуцировать путем внутривенного, подкожного или внутрибрюшинного введения препарата. Церулеин вызывает увеличение секреции протеолитических ферментов до уровней, необходимых для развития аутолиза ацинарных клеток [8].

Инфузия сверхмаксимальных доз церулеина приводит к снижению секреции и развитию ОП с характерным интерстициальным отеком, воспалительной инфильтрацией и в некоторых случаях — с присоединением некроза [9]. У мышей церулеин вызывает тяжелый ОП, сопровождающийся некрозом около 40% ацинарных клеток [5]. Церулеиновая модель характеризуется простотой воспроизведения, мини-инвазивностью и, как следствие, отсутствием отрицательных моментов лапаротомии, поэтому в настоящее время является одной из наиболее востребованных для индукции ОП.

Алкоголь-индуцированные модели острого панкреатита. Эффекты этанола, оказываемые на ткань ПЖ, были также исследованы в эксперименте. Необходимо отметить, что данную модель, несмотря на кажущуюся простоту, достаточно сложно воспроизвести [10]. В свое время разрабатывались модели, основанные на введении этанола в панкреатический проток или ткань ПЖ [11].

При создании алкогольной модели ОП можно использовать разные пути введения этанола: внутривенный, пероральный, внутрижелудочный. Морфологические изменения ПЖ при данной модели зависят от вида животного, дозы вводимого этанола и наличия или отсутствия предварительной сенсibilизации. Этанол приводит к развитию ОП путем интрапанкреатической активации ферментов, или патологической стимуляции ацинарных клеток, или путем стимуляции секреторных клеток двенадцатиперстной кишки [12].

K.R.Wedgwood и соавт. [13] в своем исследовании для индукции ОП у кошек использовали пероральное введение этанола (этанол 20% в молоке, 10 мл/кг каждые 8 ч в

течение 48 ч). H.S.Friedman и соавт. [14] изучали влияние этанола на состояние кровотока в ПЖ у собак. Они обнаружили снижение уровня кровотока после внутривенного введения этанола, причем доза соответствовала легкой или умеренной степени алкогольной интоксикации у человека. J.Werner и соавт. [15] в своих работах изучали влияние на ПЖ крыс Sprague–Dawley не самого этанола, а продуктов его метаболизма, и в частности этилового эфира жирных кислот. При этом наблюдались активация трипсиногена и патоморфологические изменения — развитие отека ПЖ, вакуолизация ацинарных клеток. Кроме того, авторы пришли к выводу, что концентрации этилового эфира жирных кислот, обнаруженные в плазме крови у человека, соответствуют концентрациям, оказывающим повреждающее действие на ПЖ у крыс.

Таким образом, алкогольные модели просты в исполнении и достаточно дешевы. К минусам данной группы можно отнести обратимость и плохую воспроизводимость.

Иммунологически индуцированные модели острого панкреатита (аллергические модели). Аллергические модели ОП основаны на воспроизведении феноменов Артюса или Шварцмана. A.Thal и соавт. [16] одни из первых описали иммунологически индуцированную модель ОП. В эксперименте были использованы козы и кролики, которым вводили токсины *Escherichia coli* и *meningococci* в панкреатический проток (феномен Шварцмана). Это приводило к локальной воспалительной реакции с последующим развитием геморрагического панкреонекроза (ПН). В другом исследовании A.Thal и соавт. [17], связанном с феноменом Артюса, были использованы кролики, сенсibilизированные внутривенным или подкожным введением овальбумина. При этом степень ОП варьировала от развития острого отечного панкреатита до тяжелого ПН. Аллергическую модель ОП также исследовали A.M.Фундылер (1940) и Н.Н.Кореневич (1966). Эти эксперименты были повторены и подтверждены С.А.Stetson (1951), R.Good и L.Thomas (1953) [3].

В настоящее время иммунологически индуцированные модели очень редко используются для изучения ОП. Это объясняется технической сложностью исполнения, дороговизной, ограниченной воспроизводимостью и, конечно, низкой клинической значимостью. При этом использование моделей данной группы оправдано для исследования патогенеза ОП, индуцированного токсинами или наркотическими препаратами [18].

Модели острого панкреатита, индуцированные диетой. С.А.Шалимов и Е.Б.Медвецкий в совместных работах показали, что при добавлении крысам в пищу водного раствора фенола (10 мг/кг) в течение 6 мес развивается склероз с последующей кистозной трансформацией ПЖ без видимых признаков воспаления [2].

V.Lombardi и соавт. [19] первыми описали развитие ОП у молодых самок мышей при кормлении их пищей, не содержащей холина и дополненной этионином. В результате такой диеты развивается геморрагический ПН с системными осложнениями (ацидоз, гипоксия, гиповолемия). Уровень смертности на 4-е сутки варьирует от 0 до 100% и может контролироваться продолжительностью диеты [20]. Если животным давать достаточное количе-

ство холина в сочетании с 0,5% этионином, то летальность приближается к 10%. При этом холин-дефицитная диета без этионина не приводит к развитию ОП и не сопровождается гибелью животных [19].

Преимущества рассматриваемой модели — хорошая воспроизводимость, простота исполнения, доступность, низкий уровень развития инфицированного ПН (порядка 3–8%) [19], а также возможность контроля уровня летальности. Недостатки модели связаны с несоответствием этиологии ОП у человека. При этом существенное значение имеет тот факт, что системные осложнения, характерные для данной модели, связаны не столько с возникновением ОП, сколько с развитием других осложнений соответствующей диеты (паратит, жировая дистрофия печени). Это в значительной степени затрудняет изучение системных осложнений ОП.

Модель острого панкреатита с использованием L-аргинина. Т. Mizunuma и соавт. разработали другую неинвазивную модель ОП. Крысам вводили большую дозу L-аргинина. При этом исследователи наблюдали развитие ПН с летальностью до 2,5% [21].

В 2004 г. Р. Негуи и соавт. [22] описали фазы развития аргинин-индуцированного ОП у крыс. Начальная фаза ОП характеризуется острым воспалением ткани ПЖ с межклеточным отеком, лейкоцитарной инфильтрацией, дилатацией капилляров и микрофокальными некрозами паренхимы. При этом островки Лангерганса остаются неповрежденными. В последующем, к концу первой недели, в ткани ПЖ появляются жировые вкрапления, являющиеся признаками атрофии поврежденных участков. Клинические проявления данной модели сопровождаются гиповолемией и полиорганной (легочной, почечной и печеночной) недостаточностью [23]. Таким образом, L-аргининовая модель является особенно эффективной для изучения механизмов развития системных осложнений ОП.

Инвазивные модели ОП

История данных методик нашла свое отражение еще в работах И.П. Павлова, где было доказано, что изолированная перевязка панкреатического протока сопровождается только развитием фиброза ткани ПЖ [24]. Следует остановиться на наиболее эффективных и востребованных в настоящее время моделях.

Окклюзия петли двенадцатиперстной кишки. Модель заключается в перекрытии просвета двенадцатиперстной кишки проксимальнее и дистальнее фатерова соска, что приводит к забросу дуоденального содержимого в билиопанкреатический проток. Впервые эта модель была предложена R.V. Pfeffer и соавт. При этом в течение 9–11 ч исследователи наблюдали развитие некроза с геморрагическим пропитыванием ПЖ. Вместе с тем воспалительные изменения и проявления жирового некроза в ткани обнаружены не были. Именно поэтому сделано предположение о том, что данная модель в большей степени подходит для изучения первичного некроза ПЖ, развивающегося без явлений воспаления, и что ведущим фактором патогенеза является сосудистый [25].

U. Chetty и соавт. модифицировали описанную выше методику: они под давлением вводили в перевязанную двенадцатиперстную кишку инфицированную желчь. Это приводило к развитию выраженного смешанного (геморрагического и жирового) ПН. В отличие от R.V. Pfeffer и соавт., данным исследователям удалось добиться развития более тяжелого ПН [26].

Помимо детального изучения патогенеза ОП методика с временной окклюзией двенадцатиперстной кишки позволила исследовать некоторые стратегии лечения. Так, впервые экспериментально было изучено влияние на течение ОП ингибиторов протеаз и трипсина, соматостатина [27], простагландина E₁, вазопрессина и декстрана 40 [28]. Данная модель, несмотря на свою простоту, не получила широкого распространения из-за появления более совершенных методик.

Перфузия билиопанкреатического протока. В настоящее время одна из популярных моделей развития ОП — введение желчи в панкреатический проток. При этом тяжелый ОП развивается в течение 2–24 ч. Тяжесть ОП и его соотношение с таковым у человека зависят от концентрации и состава желчи, давления, объема и времени введения [29]. Таким образом, у экспериментатора существует возможность «управлять» тяжестью заболевания, главным образом посредством изменения давления в протоке или концентрации солей желчных кислот.

Перфузию билиопанкреатического протока проводили как у собак, так и у мелких лабораторных животных — крыс. У собак при введении в панкреатический проток аутожелчи или смеси желчи с трипсином развивается картина геморрагического ПН, сопровождающегося гибелью животных в течение 24 ч [3]. Сейчас чаще всего средой для проведения этой методики служит соленая желчь с различными показателями гидрофобности.

Безусловные преимущества данной модели — быстрота развития ОП, воспроизводимость и соответствие патофизиологической картины. Кроме того, отсутствует прямое влияние данного метода на моторику кишечника и состав микрофлоры. Факторы, снижающие ценность модели, — ее трудоемкость, а также возможность попадания в билиопанкреатический проток бактерий из двенадцатиперстной кишки наряду с желчью.

Перфузия билиопанкреатического протока и одномоментная гиперстимуляция секреции. Модель развития ОП, вызываемая комбинацией ретроградного введения в билиопанкреатический проток гликодезоксихолевой кислоты и гиперстимуляции церулеином (внутривенно), позиционировалась J. Schmidt и соавт. как оптимальная для оценки новых подходов к лечению [30]. Хотя модель имеет все недостатки двух методик, из которых состоит, она оказалась достаточно ценной для изучения процессов, происходящих при ПН. Ее главное преимущество — оптимальная сопоставимость по характеру течения, патофизиологии и микробиологическим параметрам с ОП у человека [30].

Перевязка желчного протока. Для данной модели характерна перевязка желчного протока ниже места впадения в него панкреатического, т.е. в непосредственной близости к стенке двенадцатиперстной кишки. Данная

модель по своим патогенетическим механизмам очень близка к билиарному ОП у человека.

При перевязке желчного протока у крыс и мышей происходит развитие ПН, характеризующегося умеренной воспалительной реакцией, геморрагическим пропитыванием, некрозом ацинарных клеток и наличием участков стеатонекроза. Кроме того, может развиваться полиорганный недостаток. В таких случаях, помимо изменений в поджелудочной железе, можно обнаружить наличие микротромбов в легких, желудке и почках [31].

Модель с перевязкой желчного протока является достаточно трудоемкой и дорогой и обладает низкой воспроизводимостью. При этом у крыс, мышей и опоссумов развивается механическая желтуха, что приводит к изменению параметров иммунной системы [32]. Эти эффекты значительно усложняют интерпретацию полученных результатов.

Вмешательства на сосудах поджелудочной железы.

Целью нижеописанных моделей была оценка сосудистого фактора в патогенезе ПН. Нарушение микроциркуляции является основной причиной смерти в ходе тяжелого ОП. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нарушения микроциркуляции инициируют повреждение ткани не только ПЖ, но и толстой кишки, печени, легких и почек [33].

В 1962 г. **R.B.Pfeffer и соавт. обнаружили, что при внутрисосудистом введении микросфер диаметром 10–20 мкм развивается острый геморрагический ПН.** Данная модель может быть использована для исследования коагулопатии, микротромбозов, возникающих при ПН. Та же группа авторов выполняла перевязку верхней панкреатодуоденальной артерии, которая сопровождалась некрозом паренхимы в области головки ПЖ. Основным недостатком данной модели — ее плохая воспроизводимость [34].

Нарушение венозного оттока само по себе влияет на течение патологического процесса в ПЖ. Это связано с тем, что при протоковой гипертензии ферменты попадают в периацинарные пространства, где контактируют с продуктами гемолиза эритроцитов, появляющихся там вследствие развивающейся портальной гипертензии. Образующиеся в результате этого производные гема являются токсичными веществами, вызывающими вторичную альтерацию ацинарных клеток [2].

Вмешательства на нервах ПЖ. Т.Kusunoki (1936) показал, что перерезка чревных нервов приводит к утяжелению течения экспериментального панкреатита, вызванного внутривенным введением желчи, в то время как двусторонняя поддиафрагмальная ваготомия не оказывает такого влияния или, наоборот, является смягчающим (лечебным) фактором.

А.С.Вольпе и соавт. (1955) наблюдали ОП у кошек при хроническом раздражении солнечного сплетения инъекцией в него угольной взвеси и пищевой стимуляции функции ПЖ ежедневным внутривенным введением 40 мл жира [3].

Заключение

Тенденции развития экспериментальной науки обусловлены наличием нерешенных проблем в современной

хирургии. Одна из таких проблем — отсутствие снижения показателя летальности от ОП, наблюдаемое в течение последних десятилетий. Основное количество летальных исходов связано с полиорганным недостаточностью в начальной фазе заболевания или с осложнениями инфицированного ПН.

Для экспериментального исследования первой стадии ОП с синдромом системной воспалительной реакции и полиорганным недостаточностью необходимо создание модели с обширной деструкцией ткани ПЖ и наличием системных проявлений. Анализ литературы показывает, что модели перфузии билиопанкреатического протока и безхолиновая диета у мышей приводят к соответствующим морфологическим изменениям ПЖ и показателям летальности, сопоставимым с таковыми в человеческой популяции.

Для изучения поздних инфекционных осложнений ОП оптимальными являются модели с низким уровнем летальности и сохранением условий для бактериальной транслокации. Наиболее эффективной является модель с окклюзией просвета двенадцатиперстной кишки. При анализе результатов необходимо учитывать, что в данных моделях происходит рефлюкс микроорганизмов через билиопанкреатический проток.

Что касается исследования новых терапевтических стратегий, то в эксперименте лечение начинается сразу после индукции ОП. По этой причине интерпретировать данные результаты достаточно сложно. С другой стороны, у грызунов течение ОП более стремительное, чем у человека, и поэтому «терапевтическое окно» (возможность эффективной терапии до появления осложнений) значительно уже, что может привести к ложноотрицательному результату исследования.

Многие модели ОП в настоящее время утратили свою актуальность. Современные методики основаны на базовых принципах, проистекающих из известных нам основ патогенеза данного заболевания. Несмотря на это, идеальная модель ОП, с помощью которой можно было бы оценить патофизиологию осложнений, возможность лечения и профилактики, еще не найдена. Каждая из вышеприведенных моделей имеет свои недостатки, но и не лишена преимуществ. Это необходимо учитывать перед проектированием исследования и при интерпретации полученных результатов.

Литература

1. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. М.: Медицина, 1971. С.92–93.
2. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989. С.190–205.
3. Лопухин Ю.М., Владимиров В.Г., Журавлев А.Г. Экспериментальная хирургия. М.: Династия, 2011. С.142–150.
4. Watanabe O., Baccino F.M., Steer M.L., Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis // *Am J Physiol.* 1984. V.246 (4 Pt. 1). P.G457–G467.
5. Niederau C., Ferrell L.D., Grendell J.H. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript, and secretin // *Gastroenterology.* 1985. V.88 (5 Pt. 1). P.1192–1204.

6. Renner I.G., Wisner J.R. Jr. Exogenous secretin ameliorates ceruletide induced acute pancreatitis in the dog // *Dig Dis Sci.* 1983. V.28. P.946.
7. Adler G., Kern H.F., Scheele G.A. Experimental models and concepts in acute pancreatitis // *The exocrine pancreas: biology, pathobiology, diseases* / Ed. by V.W.L.Go. New York: Raven Press, 1986. P.234–238.
8. Konturek S.J., Dembinski A., Konturek P.J. et al. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats // *Gut.* 1992. V.33 (9). P.1268–1274.
9. Lampel M., Kern H.F. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1977. V.373 (2). P.97–117.
10. Andrzejewska A., Dlugosz J.W., Jurkowska G. The effect of antecedent acute ethanol ingestion on the pancreas ultrastructure in taurocholate pancreatitis in rats // *Exp Mol Pathol.* 1998. V.65 (2). P.64–77.
11. Foitzik T., Lewandowski K.B., Fernandez-del Castillo C. et al. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury // *Arch Surg.* 1994. V.129 (10). P.1081–1085.
12. Saluja A.K., Lu L., Yamaguchi Y. et al. A cholecystokinin-releasing factor mediates ethanol-induced stimulation of rat pancreatic secretion // *J Clin Invest.* 1997. V.99 (3). P.506–512.
13. Wedgwood K.R., Adler G., Kern H., Reber H.A. Effects of oral agents on pancreatic duct permeability. A model of acute alcoholic pancreatitis // *Dig Dis Sci.* 1986. V.31 (10). P.1081–1088.
14. Friedman H.S., Lowery R., Shaughnessy E., Scorza J. The effects of ethanol on pancreatic blood flow in awake and anesthetized dogs // *Proc Soc Exp Biol Med.* 1983. V.174 (3). P.377–382.
15. Werner J., Laposata M., Fernandez-del Castillo C. et al. Pancreatic injury in rats induced by fatty acid ethyl ester, a nonoxidative metabolite of alcohol // *Gastroenterology.* 1997. V.113 (1). P.286–294.
16. Thal A., Brackney E. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Shwartzman reaction: experimental study on pancreatitis // *J Am Med Assoc.* 1954. V.155 (6). P.569–574.
17. Thal A. Studies on pancreatitis. II. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the arthus sensitization reaction // *Surgery.* 1955. V.37 (6). P.911–917.
18. Banerjee A.K., Galloway S.W., Kingsnorth A.N. Experimental models of acute pancreatitis // *Br J Surg.* 1994. V.81 (8). P.1096–1103.
19. Lombardi B. Influence of dietary factors on the pancreatotoxicity of ethionine // *Am J Pathol.* 1976. V.84 (3). P.633–648.
20. Niederau C., Luthen R., Niederau M.C. et al. Acute experimental hemorrhagic-necrotizing pancreatitis induced by feeding a choline-deficient, ethionine-supplemented diet. Methodology and standards // *Eur Surg Res.* 1992. V.24 (Suppl 1). P.40–54.
21. Mizunuma T., Kawamura S., Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas // *J Nutr.* 1984. V.114 (3). P.467–471.
22. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr., Sari R. et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis // *World J Gastroenterol.* 2004. V.10 (14). P.2003–2009.
23. Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis // *N Engl J Med.* 1994. V.330 (17). P.1198–1210.
24. Павлов И.П. Лекции о работе главных пищеварительных желез. 6-е изд. М.: Либроком, 2010. 248 с.
25. Pfeffer R.B., Stasior O., Hinton J.W. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog // *Surg Forum.* 1957. V.8. P.248–251.
26. Chetty U., Gilmour H.M., Taylor T.V. Experimental acute pancreatitis in the rat — a new model // *Gut.* 1980. V.21 (2). P.115–117.
27. De Rai P., Franciosi C., Confalonieri G.M. et al. Effects of somatostatin on acute pancreatitis induced in rats by injection of taurocholate and trypsin into a temporarily closed duodenal loop // *Int J Pancreatol.* 1988. V.3 (5). P.367–373.
28. Crockett K.V., Reising J.R., Wirman J.A. et al. Effect of Dextran 40 and aprotinin on experimental acute pancreatitis // *J Surg Res.* 1984. V.36 (3). P.256–264.
29. Armstrong C.P., Taylor T.V., Torrance H.B. Effects of bile, infection and pressure on pancreatic duct integrity // *Br J Surg.* 1985. V.72 (10). P.792–795.
30. Schmidt J., Rattner D.W., Lewandowski K. et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy // *Ann Surg.* 1992. V.215 (1). P.44–56.
31. Vasilescu C., Tasca C. Acute experimental pancreatitis — morphological evidence for the development of a multiple organ failure syndrome // *Rom J Morphol Embryol.* 1991. V.37 (1–2). P.25–29.
32. Sheen-Chen S.M., Eng H.L., Hung K.S. Altered serum transforming growth factor-beta1 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in obstructive jaundice // *World J Surg.* 2004. V.28 (10). P.967–970.
33. Bassi D., Kollias N., Fernandez-del Castillo C. et al. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis // *J Am Coll Surg.* 1994. V.179 (3). P.257–263.
34. Pfeffer R.B., Lazzarini-Robertson A. Jr., Safadi D. et al. Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs // *Surgery.* 1962. V.51. P.764–769.

Информация об авторах:

Горский Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 952-9677
 E-mail: gorviks@yandex.ru

Петров Владимир Александрович, кандидат биологических наук, доцент, профессор кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 434-3118
 E-mail: vladimpetrov@mail.ru

Поливода Михаил Дмитриевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 434-1401
 E-mail: oett@rsmu.ru

Кравченко Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
 Адрес: 119435, Москва, ул. Погодина, 1, стр. 1
 Телефон: (495) 952-9677
 E-mail: getinfo911@mail.ru

Баттаев Алан Ильясович, врач-хирург Главного военного клинического госпиталя ФСБ России
 Адрес: 143040, МО, Голицыно, Петровское ш., 48
 Телефон: (495) 952-9677
 E-mail: getinfo911@mail.ru