

ОКСИД АЗОТА И ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Нилова Т.В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Винокурова Людмила Васильевна
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86
E-mail: vinokurova52@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось сопоставление уровня оксида азота с клинико-лабораторными критериями обострения ХП и показателями окислительного стресса при ХП. Обследовано 129 больных ХП (96 мужчин и 33 женщины), средний возраст $46,9 \pm 9,2$ года, которые распределены на группы с неосложненным и осложненным течением. Проведено исследование оксида азота в крови как дополнительного критерия обострения ХП. Выявлено его достоверное повышение у больных с ХП по сравнению со значениями контроля. Содержание оксида азота в крови при неосложненном ХП составило $149,07 \pm 15,4$ мкмоль/л, при осложненном течении увеличивался до $211,5 \pm 17,7$ мкмоль/л, что достоверно выше, чем при ХП неосложненного течения ($p = 0,042$). Выявлено достоверное повышение уровня NO при усилении интенсивности боли (10-балльная аналоговая шкала), а также получена прямая корреляционная зависимость между этими критериями ($r = 0,69, p = 0,01$). Получено достоверное повышение уровня оксида азота при увеличении размеров головки ПЖ, выявлена прямая корреляционная зависимость между этими параметрами ($r = 0,59, p = 0,04$). Полученные результаты позволяют использовать оксид азота в качестве критерия обострения ХП. За диагностический уровень оксида азота принято его повышение выше 120 мкмоль/л. Чувствительность и специфичность оксида азота составили 97% и 57% соответственно при сравнении с болевым синдромом, и 42% и 62% соответственно при сравнении с размерами головки ПЖ. Были изучены показатели ААО и МДА. Выявлено достоверное повышение МДА ($t = 2,58, p = 0,012$), что свидетельствует об активизации ПОЛ. Отмечено достоверное повышение МДА при усилении интенсивности болевого синдрома, а также получена прямая корреляционная зависимость между этими критериями ($r = 0,30, p = 0,03$). Определена прямая корреляционная зависимость между уровнями МДА и оксида азота ($r = 0,63, p = 0,01$). Исследование уровня оксида азота может быть использовано как дополнительный критерий обострения ХП. У больных ХП усилены процессы ПОЛ, о чем свидетельствует повышение МДА у больных с высоким уровнем оксида азота в крови. ПОЛ может являться дополнительным патофизиологическим фактором, усиливающим повреждение ПЖ.

Ключевые слова: оксид азота; окислительный стресс; перекисное окисление липидов; малоновый диальдегид; общая антиоксидантная активность.

SUMMARY

The aim of the study was to compare the level of nitric oxide to clinical and laboratory criteria for acute CP, and indicators of oxidative stress in CP. A total of 129 patients with CP (96 males and 33 females), mean age $46,9 \pm 9,2$ years, were distributed to the groups with uncomplicated and complicated course. A study of nitric oxide in the blood as an additional criterion for acute CP. Found it significantly increased in patients with CP compared with control values. The content of nitric oxide in the blood during uncomplicated CP was $149,07 \pm 15,4$ umol/l, with complicated course increased to $211,5 \pm 17,7$ umol/l, which is significantly higher than that in uncomplicated CP ($p = 0,042$). A significant increase of NO level in the amplification of pain intensity (10-point analogue scale), and also obtained a direct correlation between these criteria ($r = 0,69, p = 0,01$). Received a significant increase in levels of nitric oxide with an increase in pancreas head size, revealed a direct correlation between these parameters ($r = 0,59, p = 0,04$). The obtained results allowed using nitric oxide as a criterion of acute HP. For diagnostic levels of nitric oxide made its rise above 120 mmol/liter. Sensitivity and specificity improvement of nitric oxide above

120 $\mu\text{mol/L}$ were 97% and 57% respectively when compared with the pain syndrome and 42% and 62% respectively when compared to pancreas head size. Were studied AAO and MDA indices. A significant increase in MDA ($t = 2,58, p = 0,012$), indicating that activation of LPO. There was a significant increase of MDA in the amplification of the intensity of pain, and also obtained a direct correlation between these criteria ($r = 0,30, p = 0,03$). Identified a direct correlation between levels of MDA and nitric oxide ($r = 0,63, p = 0,01$). Study of the level of nitric oxide can be used as an additional criterion of exacerbation of CP. In patients with CP enhanced LPO processes, as evidenced by the increase of MDA in patients with high levels of nitric oxide in the blood. Growth of LP may be an additional pathophysiological factor amplifying damaged pancreas.

Keywords: nitric oxide; oxidative stress; lipid peroxidation; malondialdehyde; total antioxidant activity.

Окислительный стресс является одним из основных механизмов развития воспаления поджелудочной железы (ПЖ) при хроническом панкреатите (ХП) вне зависимости от этиологии [1; 2]. Окислительный стресс — это состояние, при котором происходит активация свободнорадикальных процессов на фоне депрессии или недостаточности естественных антиоксидантных систем. Поддерживать перекисное окисление липидов (ПОЛ) на определенном физиологическом уровне помогает система антиоксидантной защиты. В физиологических условиях существует определенное равновесие между этими системами. Снижение активности антиоксидантной защиты или ее несостоятельность способствуют повышению активности ПОЛ, что в итоге приводит к мембранопатологическим процессам [3; 4]. Целый ряд экспериментальных исследований свидетельствует о связи окислительного стресса с развитием фиброза в ПЖ [5–7]. Кроме того, при клиническом исследовании у больных ХП выявлены дефицит антиоксидантов и повышение уровня продуктов ПОЛ в ткани ПЖ [8; 9].

При ХП ключевыми медиаторами запуска воспалительной реакции являются цитокины: IL-1 β , TNF- α , IL-8 и др. Интрапанкреатическое повышение концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых факторов способствует активизации окислительного стресса [10]. В том числе TNF- α повышает фагоцитарную активность моноцитов, нейтрофилов, их дегрануляцию, увеличивает активность циклооксигеназы с последующим внутриклеточным образованием свободных радикалов и оксида азота [11]. В физиологических условиях оксид азота на клеточном уровне принимает участие в стимуляции секреции ациноцитов ПЖ, выступает в роли физиологического регулятора [12; 13]. При воспалении оксид азота стимулирует вазодилатацию, локальное поражение паренхимы этого органа [14]. При остром панкреатите непосредственная деструкция ткани ПЖ осуществляется активными формами кислорода и оксида азота, однако данные медиаторы можно рассматривать как третичные, так как их продукция находится под контролем провоспалительных цитокинов [15].

В настоящее время роль оксида азота, его взаимосвязь с показателями окислительного стресса

при обострении ХП не совсем ясна и требует изучения.

Целью исследования явилось сопоставление уровня оксида азота с клинико-лабораторными критериями обострения ХП и показателями окислительного стресса при ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 129 больных (96 (74,4 $\pm$ 3,8%) мужчин и 33 (25,58 $\pm$ 3,8%) женщины) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 46,99 $\pm$ 9,17 года), страдающих ХП. Больные были распределены на группы с неосложненным течением — 36 (27,9 $\pm$ 3,9%) больных и с осложненным течением ХП — 93 (72,1 $\pm$ 3,9%) больных. Группа с осложненным течением ХП была разделена на подгруппы с различными осложнениями ХП, а также была выделена группа больных, получивших хирургическое лечение по поводу осложнений ХП. Основные клинико-демографические характеристики обследованных больных представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, в исследовании преобладали больные с длительностью заболевания до 10 лет, их количество было достоверно больше ($\chi^2 = 63,5, p < 0,001$), чем больных с длительностью заболевания более 10 лет. При распределении больных по полу видно, что достоверно больше мужчин ($\chi^2 = 59,6, p = 0,001$), что, вероятно, объясняется преобладанием больных с алкогольным панкреатитом ($\chi^2 = 99,23, p < 0,001$). У 72,1% больных ХП протекал с осложнениями.

Для оценки интенсивности болевого синдрома применялась десятибалльная аналоговая шкала, предложенная J. Bonica (1990) [16].

Всем больным ХП в крови определялись метаболиты оксида азота по методу В. А. Метельской (2005). Содержание метаболитов оксида азота в крови здоровых людей составляет 32,5 $\pm$ 0,51 $\mu\text{mol/L}$ [17].

У 60 больных ХП (16 женщин и 44 мужчины), средний возраст 47,2 $\pm$ 8,56 года, проведено исследование общей антиоксидантной активности (ААО), а также уровня малонового диальдегида (МДА) как показателя выраженности ПОЛ.

Определение общей антиоксидантной активности крови проведено при помощи стандартного набора реактивов «Антиоксидантный статус» фирмы

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЫ		
	Количество больных	$P \pm sp, \%$
Мужчины	96	$74,42 \pm 3,8$
Женщины	33	$25,58 \pm 3,8$
Средний возраст	46,99 $\pm$ 9,17 года (от 25 до 65 лет)	
Длительность заболевания:		
от 1 года до 5 лет	54	$41,9 \pm 4,3$
от 6 лет до 10 лет	43	$33,3 \pm 4,1$
от 10 лет до 15 лет	11	$8,5 \pm 2,5$
от 15 лет и более	21	$16,3 \pm 3,3$
Этиология ХП:		
билиарная	24	$18,6 \pm 3,4$
алкогольная	105	$81,39 \pm 3,4$
Неосложненное течение ХП	36	$27,9 \pm 3,9$
Осложненное течение ХП	93	$72,1 \pm 3,9$
Осложнения:		
кисты	33	$25,58 \pm 3,8$
кальцинаты	34	$26,36 \pm 3,9$
увеличение головки ПЖ	23	$17,83 \pm 3,4$
панкреатическая гипертензия	26	$20,16 \pm 3,5$
Операции:		
резекционные	22	$17,05 \pm 3,3$
дренирующие	42	$32,56 \pm 4,1$

Randox. Среднее значение ААО в крови здоровых людей составляет $1,55 \pm 0,13$ ммоль/л. Определение МДА проведено по методу Л.И. Андреевой (1988) [18]. Среднее значение МДА в крови здоровых людей составляет $10,7 \pm 0,8$ нмоль/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром является одним из ведущих клинических критериев обострения ХП. Из 129 обследованных больных обострение ХП у 89 (68,99%) характеризовалось усилением болевого синдрома, у оставшихся 40 (31%) ведущими жалобами были диспепсические расстройства: тошнота, метеоризм, кашицеобразный стул (от 3 до 5 раз). Интенсивность болевого синдрома по 10-балльной аналоговой шкале колебалась от $4,2 \pm 0,3$ балла у больных с неосложненным панкреатитом, у больных с панкреатической гипертензией — до $7,9 \pm 0,2$ балла, у больных с кальцинозом ПЖ — $8,1 \pm 0,3$ балла.

Уровни общепринятых лабораторных показателей обострения панкреатита: лейкоцитов, СОЭ, амилазы (соответственно $(7,67 \pm 2,28) \cdot 10^3/\text{мм}^3$, $16,81 \pm 5,12$ мм/ч, $76,69 \pm 14,8$ Ед/л) — достоверно ($p > 0,05$) не отличались от нормы. Не выявлено зависимостей между интенсивностью болевого синдрома и уровнями выше отмеченных лабораторных показателей.

В связи с низкой чувствительностью лабораторных, функциональных тестов и инструментальных методов визуализации ПЖ остается актуальным поиск новых критериев диагностики обострения ХП. Поэтому было проведено исследование оксида азота в крови как дополнительного критерия обострения ХП.

При сравнении уровня оксида азота у больных ХП со значениями контроля выявлено его достоверное повышение ($t = 9,34$, $p = 0,001$).

При анализе уровня оксида азота в зависимости от возраста больных и длительности заболевания достоверных различий не получено (табл. 2).

Среднее значение оксида азота у мужчин составило $188,57 \pm 10,17$ мкмоль/л, что достоверно выше ($t = 2,2$, $p = 0,03$) среднего значения оксида азота среди женщин — $147,45 \pm 11,38$ мкмоль/л.

Проведено исследование оксида азота в группах с осложненным и неосложненным течением ХП (табл. 3).

Содержание оксида азота в крови при неосложненном ХП было выше значений контроля ($p = 0,003$) и составило $149,07 \pm 15,4$ мкмоль/л. При наличии осложнений заболевания содержание метаболитов оксида азота увеличивалось до $211,5 \pm 17,7$ мкмоль/л, что достоверно выше как показателей контроля ($p = 0,004$), так и показателей при ХП с неосложненным течением ($p = 0,042$).

Больные осложненным ХП были разделены на группы с различными осложнениями. Была выделена группа больных, перенесших хирургическое лечение по поводу осложнений ХП. В указанных подгруппах при сравнении уровня оксида азота с группой контроля выявлялось его достоверное повышение ($p < 0,05$). Однако достоверных отличий в содержании оксида азота при различных вариантах осложненного течения ХП не отмечено.

Повышение уровня оксида азота не сопровождалось повышением уровней лейкоцитов и амилазы в крови. Поэтому проведена оценка взаимосвязи уровня оксида азота с клинико-инструментальными критериями обострения: болевым синдромом, увеличением головки ПЖ, расширением главного панкреатического протока (по данным УЗИ), диспепсическими расстройствами.

Выявлено достоверное повышение уровня оксида азота при усилении интенсивности боли (рис. 1 а), а также получена прямая корреляционная

зависимость между этими критериями ($r = 0,69$, $p = 0,01$) (рис. 1 б).

Отмечено достоверное повышение уровня оксида азота при увеличении размеров головки ПЖ, связанном с воспалением (размеры головки ПЖ уменьшались на фоне проведения терапии), и получена прямая корреляционная зависимость между уровнями оксида азота и размерами головки ПЖ ($r = 0,59$, $p = 0,04$) (рис. 2 а, б).

Не выявлено зависимостей между значениями оксида азота и шириной ГПП, а также с диспепсическими расстройствами. Полученные нами взаимосвязи позволили предложить исследование оксида азота как критерия обострения ХП. За диагностический уровень оксида азота было принято его повышение выше 120 мкмоль/л. Ориентируясь на данные значения оксида азота, была рассчитана его диагностическая значимость. За контрольные критерии диагностики ХП были приняты усиление болевого синдрома более 5 баллов или увеличение

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА, ПОЛА, ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ		
Характеристики, n = 129	Значения оксида азота, мкмоль/л	Критерий Стьюдента
Возраст: от 25 до 34 лет (n = 15) от 35 до 44 лет (n = 32) от 45 до 54 лет (n = 52) от 55 до 65 лет (n = 30)	193,76 ± 21,56 174,45 ± 11,1 188,1 ± 15,9 147,51 ± 15,24	$p > 0,05$
Мужчины (n = 96) Женщины (n = 33)	188,57 ± 10,17* 147,45 ± 11,38	$t = 2,2$, $p = 0,03$
Длительность заболевания: от 1 года до 5 лет (n = 54) от 6 лет до 10 лет (n = 43) от 11 лет до 15 лет (n = 11) более 15 лет (n = 21)	166,79 ± 9,7 174,58 ± 10,1 156,14 ± 6,1 174,84 ± 20,34	$p > 0,05$

Примечание: сравнение групп по полу (* $p < 0,05$).

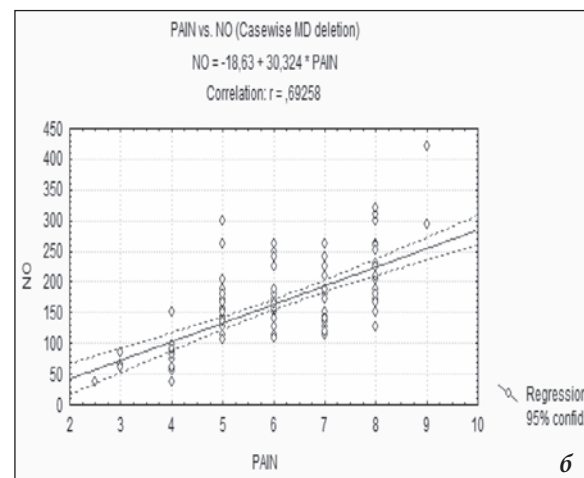
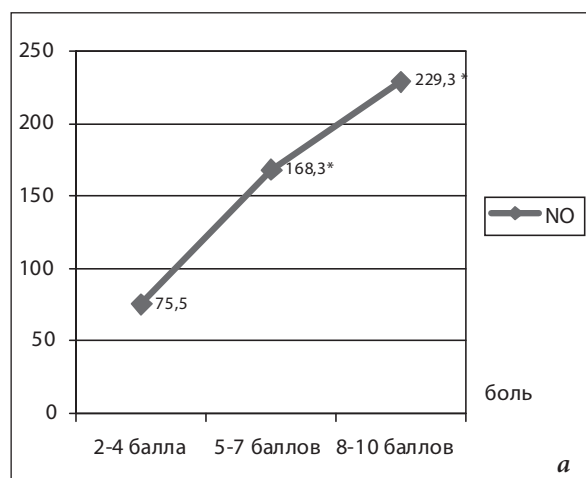


Рис. 1. а — значения оксида азота при усилении интенсивности боли (* $p < 0,05$); б — зависимость между интенсивностью боли и уровнем оксида азота ($r = 0,69$, $p = 0,01$)

головки ПЖ более 31 мм. Для этого были составлены таблицы сопряженности 2×2 (табл. 4, 5).

Чувствительность и специфичность повышения оксида азота выше 120 мкмоль/л составили 97% и 57% соответственно при сравнении с болевым синдромом и 42% и 62% соответственно при сравнении с размерами головки ПЖ.

На основании того, что одним из ведущих патогенетических механизмов, приводящих к воспалению ПЖ, независимо от этиологии является окислительный стресс, были изучены показатели ААО и МДА (как конечного продукта ПОЛ) в крови.

Средний уровень ААО при обострении ХП составил $1,61 \pm 0,13$ ммоль/л, что достоверно не отличалось от показателей контроля ($1,55 \pm 0,13$ ммоль/л), при этом среднее значение МДА соответствовало $18,88 \pm 1,25$ нмоль/мл, что достоверно выше значений контроля ($t = 2,58, p = 0,012$) и свидетельствует об активизации ПОЛ и накоплении МДА. Получена обратная корреляционная взаимосвязь между показателями ААО и МДА ($r = -0,54, p = 0,001$).

Достоверных различий при анализе значений МДА у мужчин и женщин не выявлено ($t = 1,2, p = 0,23$), но отмечено, что у больных в возрасте от 35 до 44 лет показатели МДА достоверно выше,

чем у больных старше 45 лет ($t = 2,86, p = 0,01$). Также установлено, что значения МДА при длительности заболевания до 5 лет достоверно выше, чем при длительности заболевания более 11 лет ($t = 2,44, p = 0,02$), что можно объяснить тем, что в первые 5 лет преобладают процессы воспаления над процессами фиброза в ПЖ.

Выявлено достоверное повышение МДА при усилении интенсивности болевого синдрома, а также получена прямая корреляционная зависимость между этими критериями ($r = 0,30, p = 0,03$) (рис. 3).

Однако зависимости МДА с диспепсическими расстройствами и инструментальными критериями обострения ХП (увеличением головки ПЖ, шириной главного панкреатического протока) не отмечено.

Исследование зависимости МДА с общепринятыми лабораторными критериями обострения и оксидом азота выявило прямую корреляционную связь между уровнем МДА и количеством лейкоцитов ($r = 0,55, p = 0,04$) и прямую корреляционную зависимость между уровнями МДА и оксида азота ($r = 0,63, p = 0,01$).

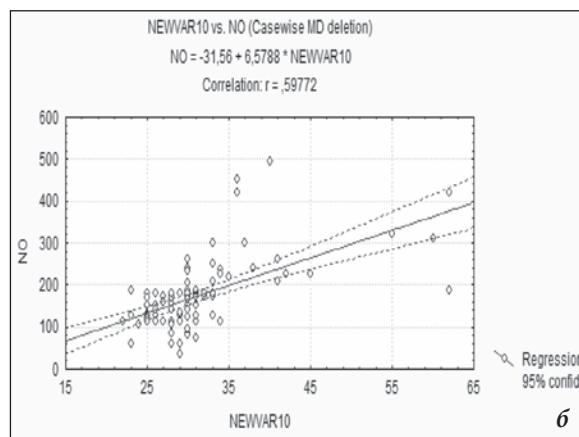
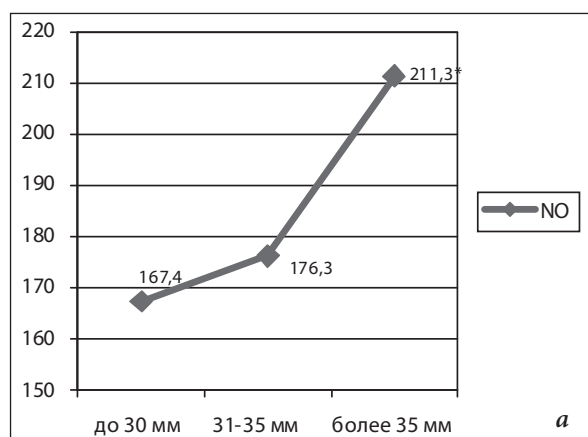


Рис. 2. а — значения оксида азота при увеличении размеров головки (* $p < 0,05$) ПЖ; б — зависимость между размерами головки ПЖ и уровнем оксида азота ($r = 0,50, p = 0,04$)

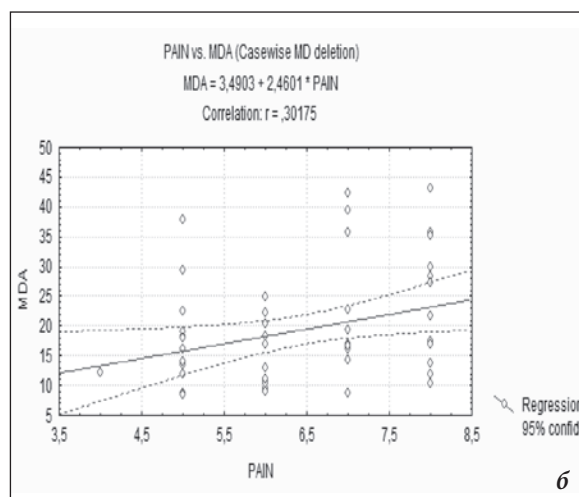
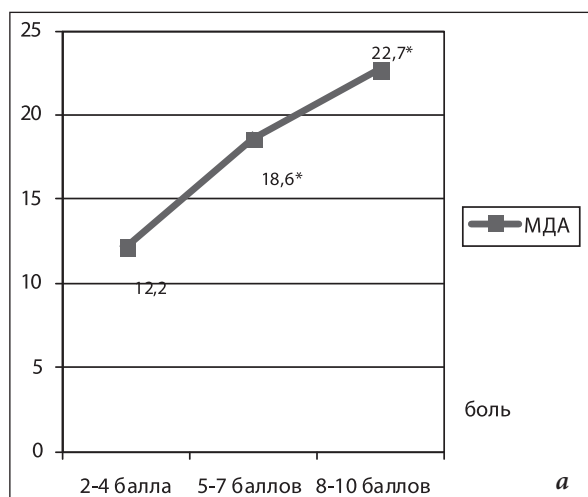


Рис. 3. а — значения МДА при усилении интенсивности боли (* $p < 0,05$); б — зависимость между интенсивностью боли и уровнем МДА ($r = 0,30, p = 0,03$)

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА, ЛЕЙКОЦИТОВ И АМИЛАЗЫ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ		
Группы	NO крови, мкмоль/л	p
Неосложненный (1-я группа)	149,07 ± 15,4	$p_1 = 0,003$
Осложненный (2-я группа)		
В том числе:	211,5 ± 17,7	$p_1 = 0,004, p_2 = 0,042$
кисты ПЖ	200,82 ± 21,8	$p_1 = 0,023$
кальцинаты	175,98 ± 22	$p_1 = 0,002$
панкреатическая гипертензия	196,74 ± 13,6	$p_1 = 0,015, p_4 = 0,515$
псевдотуморозный	218,19 ± 22,8	$p_1 = 0,005$
После хирургического лечения ХП		
В том числе:	170,4 ± 15,6	$p_1 = 0,001, p_3 = 0,268$
дренирующие операции	169,14 ± 17,7	$p_1 = 0,003$
резекционные операции	173,7 ± 13,2	$p_1 = 0,001$
Панкреонекроз, за последние 2 года	145,71 ± 18,2	$p_1 = 0,008$
Контроль	32,5 ± 0,51	

Примечания:

p_1 — сравнение выделенной группы с контролем;

p_2 — сравнение групп с осложнением и без осложнений;

p_3 — сравнение групп с осложненным течением и после хирургического лечения;

p_4 — сравнение групп оперированных больных с группой с панкреатической гипертензией.

Таблица 4

ТАБЛИЦА СОПРЯЖЕННОСТИ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ БОЛИ		
	Уровень NO более 120 мкмоль/л	Уровень NO равен или меньше 120 мкмоль/л
Боль выше 5 баллов	91	15
Боль до 5 баллов	3	20

Таблица 5

ТАБЛИЦА СОПРЯЖЕННОСТИ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА С РАЗМЕРАМИ ГОЛОВКИ ПЖ		
	Уровень NO более 120 мкмоль/л	Уровень NO равен или меньше 120 мкмоль/л
Головка ПЖ больше 31 мм	32	10
Головка ПЖ до 31 мм	45	16

У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ достаточно редко выявляется лейкоцитоз (даже в период усиления болевого синдрома), а активность амилазы в крови и моче может оставаться в пределах нормальных значений, так как у этих больных подъем активности фермента происходит на фоне исходно низкого уровня, связанного с фиброзом паренхимы ПЖ [19].

Учитывая достоверное повышение показателей оксида азота при сравнении с группой контроля, прямые корреляционные зависимости оксида азота с болевым синдромом, увеличением головки ПЖ и МДА (как конечного продукта ПОЛ), можно утверждать о его участии в воспалительной реакции

при ХП и расценивать как маркер обострения этого заболевания.

Работы ряда авторов свидетельствуют, что важным фактором патогенеза ХП является активизация процессов свободнорадикального окисления липидов, что может быть связано со снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы. Образующиеся свободные радикалы кислорода ответственны за развитие воспалительного процесса с последующим жировым перерождением и замещением фиброзной тканью. Свободные радикалы способны повреждать ДНК клеток ПЖ, вызывая прогрессирование деструктивного процесса [20–22]. Косвенным маркером ПОЛ является МДА,

а его повышение также может свидетельствовать об обострении ХП.

Таким образом, определение уровня оксида азота может быть использовано как дополнительный критерий обострения ХП. Повышение оксида азота в крови больных ХП сопряжено с усилением

процессов ПОЛ, о чем свидетельствует повышение МДА у больных с высоким уровнем оксида азота в крови. Усиление ПОЛ может являться дополнительным патофизиологическим фактором, усиливающим повреждение ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rose P., Fraine E., Hunt L. P. et al. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis // *Hun. Nutr. Clin. Nutr.* — 1986. — Vol. 40. — P. 151–164.
2. Braganza J. M. The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Q J Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 243–250.
3. Алексеева Н. В., Юрьева Э. А., Махачев Б. М. и др. Современные способы оценки процессов пероксидации в организме при заболеваниях у детей: Пособие для врачей. — М., 2000. — С. 3–46.
4. Ланкин В. З. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. — М., 1976. — С. 108–110.
5. Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G. et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118, № 4. — P. 780–794.
6. Galli A., Pignatola P., Grappone C. et al. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 30, Suppl. 2. — P. 147.
7. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor // *Pancreas.* — 2001. — Vol. 22, № 1. — P. 53–57.
8. Byung-Moo Yoo, Tae-Young Oh, Young-Bae Kim et al. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5, № 2–3. — P. 165–176.
9. Morris-Stiff G. J., Bowrey D. J., Oleesky D. et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2135–2140.
10. Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut.* — 2002. — Vol. 50, № 4. — P. 535–541.
11. Живаева Н. С., Царегородцева Т. М., Винокурова Л. В., Нилова Т. В. Изменение цитокинов и острофазных белков при хроническом панкреатите алкогольной этиологии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 6. — С. 54–57.
12. Коротко Г. Ф. Секрция поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
13. Werner J., Fernandez-del-Castillo C., Rivera J. A. et al. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis // *Gut.* — 1998. — Vol. 4, № 3. — P. 401–407.
14. Маев И. И., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
15. Буевров А. О. Медиаторы воспаления и поражения поджелудочной железы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — № 4. — С. 15–18.
16. The management of pain/Bonica J. J. (ed.). — Philadelphia: Lea and Febiger, 1990.
17. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаб. мед.* — 2005. — № 7. — С. 19–24.
18. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. дело.* — 1988. — № 11. — С. 41–43.
19. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 105, 136.
20. Яковенко Э. П. Хронический панкреатит: клиника и диагностика // *Практ. врач.* — 1998. — № 13 (2). — С. 36–37.
21. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит // *Вестн. клуба панкреатологов.* — 2009. — № 1 (2). — С. 38–47.
22. de las Heras-Castaco G., Garcha-Unzueta M. T., Domhnguez-Diez A. et al. Pancreatic fibrosis in rats and its response to antioxidant treatment // *J. Pancreas.* — 2005. — Vol. 6, № 4. — P. 316–324.