

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А.М. ХАДЖИБАЕВ^{1,2}, М.Д. УРАЗМЕТОВА¹, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ¹, Б.Б. ШАРАХМЕДОВ¹

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,
Ташкент, Узбекистан

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан

THEORETICAL AND METHODOLOGICAL BASIS OF EXPERIMENTAL MODELS OF ACUTE PANCREATITIS

A.M. KHADJIBAEV^{1,2}, M.D. URAZMETOVA¹, F.A. KHADJIBAEV¹, B.B. SHARAKHMEDOV¹

¹Republican Research Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Uzbekistan

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Personnel,
Tashkent, Uzbekistan

Изучение поджелудочной железы представляет значительные трудности вследствие её скрытого расположения в забрюшинном пространстве и непредсказуемого характера воспалительных процессов. Воспалительное заболевание поджелудочной железы, известное как острый панкреатит, может приводить к тяжёлым осложнениям и высокой летальности. Разработка новых терапевтических подходов и углублённое понимание механизмов развития данной патологии приобретают особую актуальность, поскольку в современной медицине до сих пор отсутствуют эффективные и специфические методы лечения этого потенциально опасного состояния. За последние сто лет исследования механизмов развития острого панкреатита преимущественно основывались на данных, полученных при использовании экспериментальных животных моделей. Настоящий обзор направлен на систематизацию сведений о прошлых и современных моделях острого панкреатита у животных, с анализом их ключевых особенностей и практической значимости. Он рассматривает основные направления фундаментальных исследований, способствующих углублению понимания патогенеза заболевания, и подчёркивает важность разработки и совершенствования экспериментальных моделей, необходимых для создания инновационных терапевтических подходов.

Ключевые слова: острый панкреатит, модель, поджелудочная железа, животное, трипсин, церулеин, аминокислота, хлорэтил, перевязка протока.

The study of the pancreas presents significant difficulties due to its hidden location in the retroperitoneal space and the unpredictable nature of inflammatory processes in it. An inflammatory disease of the pancreas, known as acute pancreatitis, can lead to serious complications and even death. The development of new therapeutic approaches and an in-depth understanding of the mechanisms of development of this pathology are becoming critically important tasks, since effective specific methods of treating this potentially dangerous condition do not yet exist in modern medicine. Over the past 100 years, research into the mechanisms of development of this disease has been significantly based on experiments with animal models. This review is aimed at systematizing data on past and current models of acute pancreatitis in animals, with an analysis of their key features and practical applications. The review highlights fundamental research that has deepened understanding of the pathogenesis of acute pancreatitis, and highlights the critical importance of obtaining experimental models of acute pancreatitis that contribute to the creation of innovative therapeutic approaches.

Keywords: *acute pancreatitis, model, pancreas, animal, trypsin, cerulein, amino acid, ethyl chloride, duct ligation.*

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol18_iss3/a6

Введение

Воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), известное как острый панкреатит (ОП), варьирует по тяжести – от лёгких проявлений до серьёзных состояний. Тяжёлые случаи характеризуются недостаточностью нескольких органов, высокими показателями заболеваемости и летальности, как отмечалось в исследованиях Hines O.J. с соавторами [1].

Специфическая и эффективная фармакотерапия этого заболевания всё ещё не разработана, хотя поддерживающее лечение значительно улучшилось за последние 20 лет. Причина отсутствия эффективной терапии заключается в недостаточном понимании биологических механизмов патологии. Оптимальным подходом к изучению причин возникновения, развития и методов терапии ОП было бы проведение исследований непосредственно на панкреатической ткани человека. Однако такие исследования становятся непрактичными из-за непредсказуемого характера болезни, многообразия симптомов и трудностей в получении образцов.

Грызуны (мыши и крысы) в последнее десятилетие стали основой для создания экспериментальных моделей благодаря их экономичности, простоте содержания и широкой доступности. Эти модели позволяют воспроизводить различные степени поражения ПЖ – от лёгких до тяжёлых. Более ста лет учёные активно применяют такие экспериментальные подходы для углублённого изучения данной патологии. Разработка терапевтических подходов становится возможной благодаря этим экспериментальным моделям, которые одновременно раскрывают фундаментальные механизмы патологических процессов [2].

Актуальность применения клеточной технологии в лечении панкреонекроза. Предпосылки экспериментального моделирования панкреонекроза

В области регенеративной медицины активно развиваются исследования, направленные на применение продуктов, созданных на основе стволовых клеток, для терапии различных патологических состояний. Примечательно, что большинство введённых клеток сохраняются в организме лишь ограниченное время – несколько

дней, однако за этот период они оказывают значительное трофическое воздействие на воспалительные процессы и иммунный ответ. Что касается безопасности, то на данный момент зафиксировано минимальное количество осложнений при использовании как аутологических, так и аллогенных трансплантатов [3].

Мультипотентные стволовые клетки (МСК), также известные как взрослые стволовые клетки, вызвали значительный интерес в регенеративной медицине [4]. Их уникальная ценность обусловлена способностью дифференцироваться в разнообразные клеточные типы. Трансформационный потенциал МСК распространяется не только на клетки мезодермального происхождения (остеоциты, хондроциты, адипоциты), но и на клетки энтодермального и эктодермального типов [5, 6].

Отсутствие эффективных методов лечения хронических и острых форм заболевания, а также высокая летальность при тяжёлом ОП обуславливают критическую потребность в инновационных терапевтических подходах.

Инновационные подходы к лечению воспалений тканей включают заместительную клеточную терапию, где МСК демонстрируют исключительный потенциал. Научные исследования показали, что МСК не только эффективно подавляют иммунные реакции, снижая уровень провоспалительных цитокинов и блокируя активацию иммунных клеток с продукцией иммуноглобулинов, но и обладают способностью целенаправленно перемещаться к очагам повреждения. Особенно важно их свойство активировать ангиогенез в ишемизированных тканях, стимулируя формирование новой сосудистой сети [7, 8]. Благодаря этому комплексу терапевтических эффектов применение МСК представляется чрезвычайно перспективным направлением современной регенеративной медицины.

Для составления обзора была проанализирована база исследований PubMed и Google Scholar. Поиск проводился по ключевым словам: «острый панкреатит», «экспериментальная модель», «поджелудочная железа». Были отобраны статьи, описывающие различные экспериментальные модели, методы получения и анализа данных.

Модель трипсина. Нарушение микроциркуляции, блокада печёчно-поджелудочной ампулы и основного протока ПЖ являются ведущими факторами в развитии данного патологического состояния. Ключевую роль инициатора всей системы эстераз-протеаз играет трипсин – один из основных ферментов ПЖ. Инфекционные агенты и токсико-аллергические воздействия также оказывают значительное влияние на возникновение ОП [9].

Проценко С.И. с соавт. исследовали морфологические изменения в ПЖ и двенадцатиперстной кишке при остром экспериментальном панкреатите, индуцированном трипсином, у 141 крысы линии «Вистар». Для формирования экспериментальной модели ОП использовался активный кристаллический трипсин. Раствор препарата (100 мг/кг в 1 мл дистиллированной воды) вводили в ткань ПЖ по ходу общего желчного протока и в область хвоста ПЖ. Модель разрабатывалась с учётом ключевых патогенетических механизмов: нарушения микроциркуляции, протоковой гипертензии и активации трипсина.

Динамика развития ОП оценивалась посредством визуального осмотра и морфологических исследований. Результаты эксперимента показали крайне высокую летальность – 97,8% (из 141 животного погибло 138). Исследование выявило, что при экспериментальном панкреонекрозе, вызванном трипсином, наблюдаются выраженные патологические изменения. Функциональная недостаточность ацинарных клеток развивается вследствие утраты их полярности, дистрофических процессов и некротических изменений в части ацинусов.

Патологический процесс на ранних стадиях затрагивает белоксинтезирующие и энергопродуцирующие системы клетки, что подтверждается ультраструктурными изменениями секреторных клеток поджелудочной железы. Двенадцатиперстная кишка также подвергается патологическим изменениям, характеризующимся воспалительно-клеточной инфильтрацией, геморрагическим синдромом вследствие нарушения кровообращения и значительными изменениями клеточных органелл.

Механизм морфологических изменений в поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке при остром экспериментальном панкреатите, индуцированном трипсином, заключается в развитии быстро прогрессирующего геморрагического панкреонекроза. Экспериментальные исследования показали, что острый геморрагический панкреатит следует трактовать как комплекс «панкреатогенной агрессии». Данный

синдром вызывает множественные нарушения в кровеносных сосудах и внутренних органах, влияя на реологические показатели и коагуляционную систему крови. Терапевтическая тактика при геморрагическом панкреатите должна быть направлена на подавление энзимной токсемии и блокирование каскадного протеолиза, учитывая характер патологических изменений [10].

Исследования последних лет опровергают традиционный взгляд о том, что активация трипсиногена является единственной причиной ОП. Хотя генетические мутации, влияющие на активацию трипсиногена, действительно вызывают наследственный панкреатит у человека, что подтверждает трипсин-ориентированную теорию патогенеза, современные эксперименты представляют более сложную картину. В исследовании Otsuka Y. было показано, что у мышей с отсутствием трипсиногена T7 (аналога человеческого катионного трипсиногена) всё равно развивались как острые, так и хронические формы экспериментального панкреатита. Эти данные демонстрируют многофакторную природу ОП, где эктопическая активация трипсиногена является лишь одним из нескольких патогенетических механизмов, приводящих к повреждению ПЖ [11].

Федоренко В.Н. с соавт. воспроизводили модель ОП путём введения трипсина в эксперименте. Проведено морфометрическое исследование структурных изменений в ПЖ крыс-самцов линии Вистар при ОП, индуцированном трипсином и ядом гадюки обыкновенной. Исследование выполнено на четырёх группах крыс-самцов линии Вистар по 5 особей в каждой. После введения эфирного наркоза животным проводили лапаротомию. Контрольной группе вводили физиологический раствор (1,0 мл 0,9%). Во второй группе осуществляли перевязку панкреатобилиарного протока в месте соединения с двенадцатиперстной кишкой. Третьей группе инъецировали в ткань ПЖ трипсин в дозировке 50 мг/кг, определённой экспериментальным путём. Четвёртой группе вводили яд гадюки (1 мг/кг массы тела, концентрация – 0,2 мг/мл, поставщик – ООО «Сибирский серпентарий»). Затем брюшную полость зашивали. Спустя сутки фиксировали уровень смертности, а оставшихся животных умерщвляли избыточной дозой эфира с последующей декапитацией. Для морфологических исследований брали образцы ПЖ при повторной лапаротомии, при этом оценивали макроскопические изменения органа.

Экспериментальные животные во всех трёх моделях демонстрировали схожие изменения.

Аутокаталитическое переваривание ПЖ происходило вследствие действия трипсина – основного внутриацинарного активатора протеолитических ферментов и фосфолипаз А и В. У подопытных животных наблюдалось протеолитическое разрушение тканей ПЖ, что объясняется способностью трипсина активировать не только зимогенные ферменты (эластазу, карбоксипептидазу, химотрипсин и др.), но и лизосомальные ферменты с протеиназами. Вероятно, яд гадюки действует по сходному механизму и имеет аналогичные точки приложения [12].

Кроме того, Liu K. с соавт. показали, что опосредованная трипсином сенсibilизация к ферроптозу усиливает тяжесть панкреатита у мышей [13].

Модель церулеина. Saparbaeva G. с соавторами провели экспериментальное исследование, в котором изучались кумулятивные свойства церулеина – аналога октапептида холецистокинина. Исследование выполнялось на крысах (*in vivo*). Учитывая невысокую токсичность препарата, выявленную при эксперименте, и предполагаемую длительность терапевтического курса, исследователи разработали методику оценки накопительного эффекта вещества. Механизм патологии ПЖ, индуцируемой холецистокинином и его аналогами, основан на действии этих веществ на рецепторы, что приводит к активации путей вторичного обмена, связанных с секрецией ферментов ПЖ (например, амилазы) в ацинарных клетках. Одним из ранних последствий гиперстимуляции церулеином является образование отёка ПЖ, обусловленного повышенной проницаемостью сосудов и гидростатическим давлением.

Эксперимент включал 10 белых крыс-самцов весом от 200 до 240 г. Животные были разделены на четыре группы, одна из которых служила контролем. Остальным группам вводились различные дозировки препарата внутривентрально: первой группе – 50 мг/кг однократно, второй – 200 мг/кг за один приём, третьей – трижды по 50 мг/кг с интервалом в один час (суммарно 150 мг/кг).

Результаты показали развитие умеренного ОП у крыс после введения церулеина. Протокол включал трёхкратные внутривентральные инъекции препарата в дозе 50 мкг/кг с интервалом в один час. По завершении эксперимента часть животных из контрольной и подопытной групп была эвтаназирована под лёгким эфирным наркозом методом декапитации. Для анализа отбирались образцы крови для оценки уровня амилазы и соотношения АСТ/АЛТ, а также ткани

печени, лёгких и ПЖ для макро- и микроскопического исследования.

Морфологический анализ выявил выраженные патологические изменения в тканях ПЖ: макрофагальную инфильтрацию в дольчатых структурах, отёчность межтканевого пространства различной степени, очаги некроза с утратой зимогенных гранул и деструкцией ацинарных структур, что приводило к образованию округлых полостей на месте разрушенных клеточных комплексов. Степень повреждения варьировала в зависимости от интенсивности патологического процесса [14].

Тиманн К., Шнекенбургер Ю. и Шик В. также проводили исследование модели индуцированного церулеином панкреатита [15].

Модель на основе апоптоза. Исследователи Han C., Zhang X., Jin T., Shi N., Yao L. и Yang X. установили, что апоптоз у мышей может быть вызван двукратным внутривенным введением L-гистидина в дозе 4 г/кг с интервалом в один час. Имеются данные, что у крыс апоптотические процессы могут запускаться при концентрации аминокислоты свыше 3 г/кг, хотя эти сведения требуют дополнительного подтверждения. В данных экспериментальных моделях ОП чётко проявляются прогрессирующий некроз панкреатической ткани и сопутствующая лёгочная дисфункция.

Следует отметить техническое ограничение метода: из-за слабой растворимости L-гистидина в физиологическом растворе для введения высоких доз необходимо значительно увеличивать объём инъекционной жидкости. Исследования показали, что аминокислоты с алифатическими боковыми цепями наиболее эффективно индуцируют развитие ОП. Эти соединения позволяют изучать регенеративные процессы и молекулярные механизмы при некротическом панкреатите.

При экспериментах с L-гистидином, L-орнитинном и L-аргинином были выявлены существенные различия в механизмах повреждения ПЖ. Исследователи пришли к выводу, что в патогенезе панкреатита, индуцированного L-аргинином, ключевую роль играет превращение L-аргинина в L-орнитин [16].

Тем не менее, существует очевидная связь между метаболическими нарушениями аминокислот с разветвлённой структурой и повышенным риском развития ОП, что подтверждается исследованиями Лерча и соавт. (2006). Это позволяет предположить, что апоптотическая модель, индуцированная аминокислотами, может быть связана с определёнными патологиями человеческого организма [17].

Модель на основе применения хлорэтила

Экспериментальные исследования, проведённые Андреевой С.Д. и Распутиным П.Г., выявили специфические цитохимические показатели, отражающие уровень кислой фосфатазы в лейкоцитах крыс с индуцированным панкреатитом на различных этапах патогенеза. Для моделирования острого воспаления ПЖ использовался криогенный метод с применением хлорэтила.

В эксперименте участвовали 40 белых беспородных крыс-самцов: основная группа включала 25 особей весом от 190 до 270 г, а во вторую группу ($n = 15$) вошли животные, которым проведена срединная лапаротомия и 1,5-минутная экспозиция селезёночного сегмента ПЖ. Контрольную группу составили 5 крыс.

Механизм моделирования острого воспаления ПЖ с использованием криогенного метода основан на ишемически-реперфузионном воздействии на ткань железы. В качестве источника забора крови для анализа использовалась левая яремная вена. Применялся метод окрашивания мазков по Burstone.

Результаты показали, что у животных с острым деструктивным панкреатитом активность кислой фосфатазы в нейтрофилах значительно варьировала в течение всего эксперимента. Цитохимический коэффициент колебался от $0,99 \pm 0,06$ до $1,64 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), достигая пика в первые 24 часа наблюдения. Во второй группе показатели увеличивались более умеренно – от $0,43 \pm 0,12$ до $0,85 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Примечательно, что на протяжении двух недель моделирования панкреатита активность кислой фосфатазы в нейтрофилах оставалась стабильно высокой: к седьмым суткам она составляла $1,29 \pm 0,05$, а к 14-м – повышалась до $1,41 \pm 0,09$. По сравнению с интактной группой животных, средний цитохимический коэффициент катионных белков в нейтрофилах показал значительное увеличение, достигнув $0,66 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), что в 2,1 раза превышало исходный уровень [18].

Модель перевязки протока ПЖ

Современные научные достижения открывают возможности применения техник перевязки панкреатических протоков у лабораторных мышей. В отличие от перевязки билиарного протока или имитационного хирургического вмешательства, именно лигирование панкреатического протока вызывает у животных не только острое воспаление ПЖ, но и системную воспалитель-

ную реакцию с последующим острым повреждением почек. Исследования демонстрируют критические различия в выживаемости: мыши после лигирования пузырного протока погибают полностью в течение четырёх суток, тогда как животные из групп с симуляцией операции или перевязкой желчного протока сохраняют 100% выживаемость даже через 15 дней наблюдений.

Закупорка желчевыводящих путей, сопровождающаяся избыточным ростом и транслокацией кишечной микрофлоры, может быть воспроизведена посредством перевязки панкреатического протока. Эта экспериментальная система, характеризующаяся высокой летальностью, моделирует острый панкреатит и представляет значительный интерес для изучения патогенетических механизмов тяжёлых форм заболевания, а также для апробации инновационных терапевтических подходов. Кроме того, модель открывает перспективы для исследования бактериальных инфекций. Несмотря на техническую сложность процедуры, особенно при работе с мелкими животными, её преимущество заключается в исключении необходимости регулярного использования химических индукторов, что позволяет избежать их побочных эффектов [2].

Zhang L. и соавт. установили, что электростимуляция блуждающего нерва увеличивает выживаемость и снижает тяжесть ОП у мышей с перевязкой билиопанкреатического протока. Электрическую стимуляцию левой шейно-каротидной оболочки с блуждающим нервом проводили через 30 минут после моделирования ОП. Для индукции заболевания применялись два метода: введение церулеина и хирургическая перевязка протоков ПЖ.

Исследователи оценивали активность ферментов (амилазы и липазы) в плазме, уровень фактора некроза опухоли (TNF) и структурные изменения ткани ПЖ. У животных, получавших церулеин, методом проточной цитометрии определяли количество макрофагов, экспрессирующих $\alpha 7$ -никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7nAChR+$) в ПЖ и селезёнке. В последующих экспериментах выполнялись спленэктомия и трансплантация спленоцитов $\alpha 7nAChR$, предварительно обработанных стимуляцией блуждающего нерва.

Оптимизация методики стимуляции позволила вызвать лёгкую форму отёчного панкреатита путём введения церулеина (100 мг/кг внутривентриально, NJPeptide, Китай) каждый час в течение 10 часов. Для моделирования более тяжёлых случаев (холелитиаз, билиарный панкреатит)

выполняли перевязку протоков под анестезией ксилазином (10 мг/кг) и кетамином (100 мг/кг). Контрольная группа получала инъекции физиологического раствора (0,3 мл/ч).

После эвтаназии через два часа после последней инъекции производился забор крови из нижних венозных сосудов и извлечение селезёнки и/или ПЖ для цитометрического и гистологического анализа. Перевязка выполнялась в области дистального общего желчно-панкреатического канала, близ впадения в двенадцатиперстную кишку. После операции животных содержали при стабильной температуре 37 °С. Спустя 12 часов после моделирования окклюзии протоков проводилась эвтаназия и забор образцов для анализа [19].

Воробей В.А., Литвинко Н.М. и соавт. воспроизводили травматическую и сосудистую модели острого некротизирующего панкреатита (ОНП), а также осуществляли лигирование протока поджелудочной железы и перевязку билиопанкреатического протока [20].

Заключение

Анализ литературы свидетельствует о многообразии экспериментальных моделей воспроизведения острого панкреатита (ОП) и высокой значимости получаемых данных о механизмах его развития и возможностях патогенетической терапии. Эти модели позволяют исследовать патологические процессы на ультраструктурном и молекулярном уровне в ранние сроки заболевания. Однако важным остаётся вопрос сопоставимости экспериментальных моделей с клиническим течением заболевания у человека, особенно в случаях инфицированного панкреонекроза. Вследствие этого прямое перенесение экспериментальных данных в практическую медицину остаётся затруднительным, несмотря на их фундаментальную ценность для понимания патогенеза и механизмов воспаления.

Дальнейшее развитие фундаментальных знаний в этой области будет опираться на накопленный массив данных, требующий систематизации и стандартизации. Ключевое значение имеют точность оценки наблюдаемых изменений, учёт всех влияющих факторов и чёткая постановка исследовательских задач.

Современная экспериментальная практика располагает широким спектром моделей – от инвазивных до неинвазивных, что позволяет исследователям выбирать оптимальный подход в зависимости от целей и условий эксперимента. Неинвазивные модели, несмотря на определённые ограничения, особенно ценны при изучении

ОП в условиях, приближённых к естественным, так как снижают стресс у животных и обеспечивают этичность исследований. Инвазивные модели, напротив, дают возможность детально изучать биохимические и клеточные механизмы, лежащие в основе тяжёлых форм панкреатита.

Особое внимание должно уделяться стандартизации методик и унификации критериев оценки результатов. Это позволит повысить достоверность и воспроизводимость данных, облегчить межлабораторное сравнение и способствовать накоплению единой научной базы.

Таким образом, теоретико-методологические основы экспериментальных моделей острого панкреатита представляют собой ключевое направление современной биомедицинской науки. Они способствуют расширению знаний о патогенезе заболевания и открывают путь к поиску новых, более эффективных методов диагностики и лечения. Перспективные направления включают разработку усовершенствованных экспериментальных моделей, интеграцию мультидисциплинарных подходов, а также активное использование современных технологий – геномных, протеомных и клеточных исследований.

Продолжение комплексных исследований в данной области необходимо для углубления понимания механизмов развития ОП и разработки инновационных терапевтических стратегий, что в перспективе позволит существенно улучшить клинические исходы у пациентов, страдающих этим тяжёлым заболеванием.

Литература

1. Hines O.J., Pandol S.J. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019; 367:6227. doi: 10.1136/bmj.l6227.
2. Yang X., Yao L., Fu X., Mukherjee R., Xia Q., Jakubowska M.A., Ferdek P.E., Huang W. Experimental Acute Pancreatitis Models: History, Current Status, and Role in Translational Research. *Front. Physiol.* 2020; 11:614591. doi: 10.3389/fphys.2020.614591.
3. Trounson A., McDonald C. Stem cell therapy in clinical trials: progress and challenges. *A stem cell*. 2015; 17:11–22.
4. Mederos M.A., Reber H.A., Girgis M.D. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021; 325(4):382–390. doi: 10.1001/jama.2020.20317.
5. Kawakubo K., Ohnishi S., Kuwatani M., Sakamoto N. Mesenchymal stem cell therapy in acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2018; 53:1–5. doi:10.1007/s00535-017-1363-9.
6. Khatri R., Mazurek S., Petry S.F., Linn T. Mesenchymal stem cells promote the regeneration of pancreatic β -cells by suppressing the FoxO1

- pathway. *Stem Cells Res Ther* 2020;11:497. doi: 10.1186/s13287-020-02007-9.
7. Chen X., Cai C., Xu D., Liu Q., Zheng S., Liu L., Li G., Zhang X., Li X., Ma Y., et al. Human Mesenchymal Stem Cell-Treated Regulatory CD23+CD43+ B Cells Alleviate Intestinal Inflammation. *Theranostics*. 2019; 9:4633–4647. doi: 10.7150/thno.32260.
8. Liu J., Liu Q., Chen X. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells on Regulatory B Cells. *Front. Immunol.* 2020; 11:1843. doi: 10.3389/fimmu.2020.01843.
9. Вискунов В.Г., Пупышев А.Б., Проценко С.И., Дьякова Н.И., Кузнецова Н.А., Киселева М.Н. Моделирование острого панкреатита у крыс введением трипсина и змеиного яда. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2008; (6):17–21 [Viskunov V.G., Pupyshev A.B., Protsenko S.I., Dyakova N.I., Kuznetsova N.A., Kiseleva M.N. Modeling of acute pancreatitis in rats by administration of trypsin and snake venom. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008; (6):17–21. In Russian].
10. Проценко С.И., Асатрян А.А., Вискунов В.Г. Патоморфогенез органов панкреатодуоденальной зоны при экспериментальном панкреонекрозе, индуцированном введением трипсина. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; 4(2):334–339 [Protsenko S.I., Asatryan A.A., Viskunov V.G. Pathomorphogenesis of organs in the pancreatoduodenal zone in experimental pancreatic necrosis induced by trypsin administration. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2011; 4(2):334–339. In Russian].
11. Otsuka Y., Kamata K., Minaga K., Watanabe T., Kudo M. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:940532. doi: 10.3389/fcimb.2022.940532.
12. Федоренко В.Н., Пустоветова М.Г., Надеев А.П., Чиняева К.Н. Эффективное воспроизведение острого панкреатита в эксперименте. Медицина и образование в Сибири. 2014; (3):77 [Fedorenko V.N., Pustovetova M.G., Nadeev A.P., Chinyaeva K.N. Effective reproduction of acute pancreatitis in experimental studies. *Medicine and Education in Siberia*. 2014; (3):77. In Russian].
13. Liu K., Liu J., Zou B., Li C., Zeh H.J., Kang R., Kroemer G., Huang J., Tang D. Trypsin-Mediated Sensitization to Ferroptosis Increases the Severity of Pancreatitis in Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(2):483–500. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.008.
14. Saparbaeva G., Atadjanov Sh. Cerulein Induced Acute Pancreatitis in Experiment. *Bulletin of Science and Practice*. 2022: 332–343. doi: 10.33619/2414-2948/85/39.
15. Тиманн К., Шнекенбургер Ю., Шик В., Демус У., Мюллер-Вердан У., Атякшин Д.А. и др. Окислительный стресс и образование NO при церулеин-индуцированном панкреатите у крыс. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(1):68–76 [Timann K., Shnekenburger Yu., Shik V., Demus U., Myuller-Verdan U., Atyakshin D.A., et al. Oxidative stress and nitric oxide production in cerulein-induced pancreatitis in rats. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019; 8(1):68–76. In Russian].
16. Zhang X., Jin T., Shi N., Yao L., Yang X., Han C., et al. Mechanisms of pancreatic injury induced by basic amino acids differ between L-arginine, L-ornithine, and L-histidine. *Front. Physiol.* 2018; 9:1922. doi: 10.3389/fphys.2018.01922.
17. Lerch M.M., Zenker M., Turi S., Mayerle J. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006; 35:219–241. doi: 10.1016/j.ecl.2006.02.004.
18. Андреева С.Д., Распутин П.Г. Кислая фосфатаза как лейкоцитарный цитохимический критерий при экспериментальном остром деструктивном панкреатите. Морфология. 2020; 157(2–3):17–18 [Andreeva S.D., Rasputin P.G. Acid phosphatase as a leukocytic cytochemical criterion in experimental acute destructive pancreatitis. *Morphology*. 2020;157(2–3):17–18. In Russian]. doi: 10.17816/morph.101932
19. Zhang L., Wu Z., Tong Z., Yao Q., Wang Z., Li W. Vagus Nerve Stimulation Decreases Pancreatitis Severity in Mice. *Front Immunol.* 2021;11:595957. doi: 10.3389/fimmu.2020.595957
20. Воробей В.А., Литвинко Н.М., Камышников В.С., Вижинис Ю.И., Юрага Т.М., Кохнович Н.Н. и др. Значимость исследования активности фосфолипазы А2 как биомаркера процессов деструкции поджелудочной железы при остром некротизирующем панкреатите. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2015; (3–4):104–113 [Vorobey V.A., Litvinko N.M., Kamyshnikov V.S., Vizhynis Yu.I., Yuraga T.M., Kokhnovich N.N., et al. The significance of studying phospholipase A2 activity as a biomarker of pancreatic tissue destruction processes in acute necrotizing pancreatitis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2015; (3–4):104–113. In Russian].

