

УДК 616.127-005.8 + 616.37+616-001.32

Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания

**А.Г. Геворкян^{1,2}, В.О. Барсегян¹, Р.Л. Айрапетян¹,
Н.Х. Алчуджян¹, Н.О. Мовсесян¹, Г.А. Геворкян¹**

*Институт биохимии им. Г. Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1
ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра биохимии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кальций, кальцийсвязывающие белки, острый панкреатит, синдром длительного раздавливания

Острый панкреатит (ОП) – полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы, связанное с активацией ее ферментов и воздействием их на ткани железы вплоть до самопереваривания и некроза [12]. Панкреонекроз, тяжелая форма ОП, характеризуется высокой смертностью – около 30% и ранней смертью [8]. Панкреатический шок зачастую приводит к летальному исходу в первые 24-48 ч с начала приступа [2]. Тем не менее, после приступа ОП выживают примерно 9 из 10 человек, но возникшие повреждения поджелудочной железы нарушают выработку ферментов, вызывая тем самым их активирование в тканях железы и инициируя каскад реакций, ведущих к ее автолизу [22]. Протеолитические ферменты, липаза, кинины, а также другие активные пептиды, высвобождаемые из воспаленного панкреаса, вызывают системные повреждения и в конечном итоге полиорганную недостаточность [13]. Расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции, характерные для деструктивных панкреатитов, вызывают изменения в перикарде и повреждения миокарда [7]. Электрофизиологические сдвиги свидетельствуют о развитии гипоксии и миокардиодистрофии вплоть до состояния, характерного для инфаркта миокарда [20]. Тем не менее, точный механизм повреждения миокарда в ходе ОП остается неясным, но он имеет важное значение для выявления больных ОП с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Синдром длительного раздавливания (СДР) – патологическое состояние, которое развивается в период декомпрессии, вслед за продолжительным нарушением кровотока, в том числе и микроциркуляции в

сдавленных мягких тканях: снятие сдавливания с выбросом токсических продуктов из раздавленных мышц приводит к травматическому токсикозу и системным патологическим изменениям, шоку, гипоксии, острой почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточности [5]. Восстановление кровообращения в поврежденной конечности (реперфузия) после снятия компрессии характеризуется распространением образованных супероксидных радикалов по всему организму, оказывая наиболее повреждающее действие в миокарде и поджелудочной железе [18]. При долговременной компрессии (более часа) в раздавленных мышцах в анаэробных условиях идет протеолиз мышечного белка – миоглобина, с образованием пептидов, большинство из которых проявляют токсические свойства и после компрессии, проникая в кровоток, распространяются по всему организму, оказывая детримальное действие на органы и ткани [6].

В представленной работе нами исследовались механизмы повреждения миокарда при ОП различной этиологии, а именно: на экспериментальной модели ОП и при СДР-индуцированном ОП, впервые выявленном в наших работах [15].

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и одобренных Комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar, массой 230-260 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Животные были разделены на контрольную группу – интактные крысы и опытные группы – животные в модели СДР на разных стадиях декомпрессии: через 2, 4, 24 и 48 ч и животные в модели ОП через 3, 24 и 72 ч после инициации ОП.

Экспериментальные модели ОП и СДР воспроизводились по ранее разработанным нами схемам. Модель ОП создавали путем криовоздействия хлорэтила на селезеночный сегмент поджелудочной железы [3]. СДР – путем 5-часового раздавливания бедренной мышцы белых крыс (10 кг/100 г массы животного) [16].

В крови крыс определяли альфа-амилазную активность амилолитическим методом (по Каравею), используя набор реагентов ЭКОлаб-Амилаза (Россия). Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови определяли методом Райтмана-Френкеля, используя набор реагентов (ЭКОлаб, Россия). Активность трипсина и ингибитора трипсина – по модифицированной методике Эрлангера в модификации Шатерника [1]. За единицу активности ингибитора

трипсина принимали то его количество, которое подавляло 1 ед. трипсиновой активности.

Активность креатинфосфокиназы определяли с использованием диагностического набора 45-1 (Sigma Chem. Co., USA).

Определение содержания тропонина в цельной крови осуществляли, используя набор i-STAT cTnI (cTnI; i-STAT, Princeton, NJ).

Определение содержания кальция – спектрофотометрически крезолфталейновым методом при длине волны 570 нм с использованием диагностического набора Calcium Liquicolor (Humana GmbH, Germany).

Выделение кардиомиоцитов и мембран саркоплазматического ретикулула. Животных декапитировали под легким наркозом, сердце извлекали, перфузировали 0.15 М KCl, продавливали через отверстия микроизмельчителя (диаметр отверстий равен 0,2-1 мм) и гомогенизировали в ледяной среде выделения, 20 mM HEPES буфере pH 7.4, содержащем 0.44 М сахарозу и 1 mM EDTA, (1:10, w/v) в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин 3 мин). Гомогенаты центрифугировали при $50 \times g$ 3-5 мин и в осадке получали кардиомиоциты. Мембраны саркоплазматического ретикулула (CP) кардиомиоцитов выделяли центрифугированием в градиенте плотности сахарозы модифицированным методом Wientzek & Katz [25].

Сродство ионов кальция к мембранным белкам CP миокарда определяли по связыванию радиоактивного $^{45}\text{CaCl}_2$, который вводили животным до инициации СДР и ОП [19]. Мембранные белки CP миокарда фракционировали по молекулярной массе электрофоретически на 10% полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) [17]. Радиоактивность измеряли на газопоточном спектрометре Berthold-II (Германия) [14]. Специфическое связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$ выражали в импульсах в мин (counts per minute (cpm) $\cdot$ мг $^{-1}$ белка) [24].

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [21].

Статистика. Достоверность различий оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows. В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

При экспериментальном ОП в геморрагической (3 ч) и некротических (24 и 72 ч) стадиях развития воспаления поджелудочной железы, которое подтверждается динамическими сдвигами в крови крыс актив-

ности ферментов-маркеров ОП: альфа-амилазы, трипсина и ингибитора трипсина (табл. 1). Альфа-амилазная активность повышается и достигает своего пика уже через 3 ч после инициации ОП, в геморрагической стадии, превышая контрольные значения более чем в семь раз, что обусловлено развернутым некробиозом экзокринных панкреоцитов. Через 24 и 72 ч происходит заметный последовательный спад активности фермента, хотя и остается соответственно в 3.8 и 1.7 раза выше нормы.

Таблица 1

Динамика изменений активности биохимических маркеров острого панкреатита (ОП) в крови крыс при экспериментальном ОП

Группы животных	Активность маркеров ОП		
	амилаза, $\Gamma \cdot (\text{л} \cdot \text{ч})^{-1}$	трипсин, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$	ингибитор трипсина, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$
Контроль	2030.5 ± 85.7	102.2 ± 9.2	8550.6 ± 92.7
3 ч ОП	$14435.6 \pm 758.6^{***}$	$235.5 \pm 41.8^{***}$	$10178.7 \pm 596.2^{***}$
24 ч ОП	$7885.9 \pm 82.4^{***}$	$78.5 \pm 6.6\#$	$11083.8 \pm 254.5^{***}$
72 ч ОП	$3458.6 \pm 274.3^*$	$108.5 \pm 8.7\#$	$11454.9 \pm 366.5^{***}$

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$. Здесь и далее достоверность (p) различий результатов определялась по сравнению с контрольными значениями; $\# p > 0.05$, $* p < 0.05$, $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$

Подобные изменения наблюдаются и в отношении активности трипсина, подтверждая направление динамики изменений в процессе развития ОП. Трипсин в отличие альфа-амилазы и других ферментов синтезируется исключительно в поджелудочной железе, и сдвиги его активности являются отражением ее состояния. При ОП, в ответ на повышение трипсина в крови, возрастает содержание альфа-1-антитрипсина, ингибирующего активность трипсина. Как видно из таблицы, активность природного ингибитора трипсина возрастает постепенно и через 72 ч превышает контрольный уровень в 1.3 раза, однако далее происходит истощение системы ингибирования с одновременным повышением активности трипсина (данные не приведены).

Достоверное повышение активности вышеуказанных ферментов обнаруживается также в процессе декомпрессии при экспериментальном СДР (табл. 2). По ходу развития СДР идет возрастание активности альфа-амилазы, достигая максимальных значений через 48 ч декомпрессии, несмотря на то, что всплеск активности детектируется через 2 ч декомпрессии, который, по-видимому, является суммарным наложением двух патологий – СДР и ОП, тогда как изменения активности фермента при

СДР проявляются на относительно поздних стадиях декомпрессии (4-48 ч), в период, когда при ОП альфа-амилазная активность снижается.

Таблица 2

Динамика изменений активности маркеров острого панкреатита (ОП) в крови крыс при экспериментальном СДР после компрессии

Группы животных	Активность маркеров ОП		
	амилаза, $\text{г} \cdot (\text{л} \cdot \text{ч})^{-1}$	трипсин, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$	ингибитор трипсина, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$
Интактные	2030.5 ± 85.7	102.2 ± 9.2	8550.6 ± 92.7
2 ч декомпрессии	$17551.5 \pm 58.6^{***}$	$85.5 \pm 11.5\#$	$8824.5 \pm 141.4\#$
4 ч декомпрессии	$4721.6 \pm 65.3^{***}$	$91.2 \pm 15.5^{***}$	$11008.8 \pm 268.5^{***}$
24 ч декомпрессии	$8578.8 \pm 92.2^{***}$	$132.3 \pm 17.7^{***}$	$12559.9 \pm 355.1^{***}$
48 ч декомпрессии	$14545.2 \pm 145.2^{***}$	$154.5 \pm 21.1^{***}$	$14568.9 \pm 448.3^{***}$

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$

К основным факторам, оказывающим повреждающее действие на миокард, относят вазоактивные пептиды, в частности так называемый «миокард депрессирующий фактор» (МДФ) – октапептид, вырабатываемый ишемизированной поджелудочной железой при ОП (и шоках разного происхождения), содержание которого нарастает параллельно с увеличением сывороточной амилазы [11]. В то же время нами идентифицированы четыре токсических пептида, образующиеся при СДР после долговременной компрессии, в их числе нанопептид, который отличается от МДФ лишь девятой аминокислотой, аргинином и проявляет свойства МДФ, накапливаясь в миокарде, вызывает ишемию, развитие некроза, ведущие к инфаркту миокарда и остановке сердца [16]. При этом клинические результаты показали, что наложение действия октапептида и нанопептида приводит к смерти людей от инфаркта миокарда через 24-48 часов после развития ОП и в первые сутки после компрессии, когда через активированный кровоток после реперфузии при СДР происходит одновременное наполнение миокарда как октапептидом, так и нанопептидом.

Признаки поражения миокарда при ОП на фоне СДР отчетливо выявлялись в крови крыс (табл. 3). Через 48 ч после компрессии развитие ОП на фоне СДР сопровождается возрастанием показателей активности креатинфосфокиназы, АлАТ и АсАТ, а также уровня сердечного тропонина (сТnI). Из диагностических маркеров повреждения сердечной мышцы и развития инфаркта миокарда особое место занимает тропонин, комплекс белков, который входит в сократительную систему мышечной клетки и взаимодействует с кальцием. Тропонин появляется в кровяном русле не сразу после инфаркта, но уже через 3-4 часа, несмотря на

высокий уровень пластического обмена у крыс [3, 4]. При этом показана исключительная кардиоспецифичность сTnI, концентрация этого белка в крови превышает значения, характерные для нормы, только в случае наличия участка некротизации клеток сердечной мышцы [9]. В отличие от АлАТ, АсАТ, креатинфосфокиназы, тропонина Т и всех других использовавшихся ранее белков – маркеров инфаркта миокарда, концентрация сTnI в крови не повышается ни в случае серьезных острых или хронических поражений скелетной мускулатуры, ни в случае почечной недостаточности [10]. Возрастание в крови крыс уровня сTnI более чем в 10 раз является убедительным свидетельством серьезных повреждений миокарда при ОП на фоне СДР через 48 ч декомпрессии.

Таблица 3

Признаки поражения миокарда в крови крыс при ОП на фоне СДР

Кардиомаркеры	Контроль	СДР + ОП
Тропонин, мг/мл	0.04 ± 0.01	0.49 ± 0.021***
Креатинфосфокиназа, мкмоль креатина · л ⁻¹ · ч ⁻¹	328.2 ± 26.6	3054.2 ± 549.6***
АсАТ, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	21.7 ± 0.5	124.6 ± 2.2***
АлАТ, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	23.4 ± 0.3	158.3 ± 3.1***

Примечание. М ± SEM, n=12. Результаты получены через 48 ч декомпрессии

В развитии ОП одним из основных патогенных факторов является кальций, который играет важную роль в регуляции внешней секреторной функции поджелудочной железы и трансформации отекающего панкреатита в некротический [2, 26]. В то же время клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют в пользу того, что при ОП сдвиги в содержании кальция включаются в метаболические изменения, вовлеченные механизмы повреждения кардиомиоцитов [7]. Изучение содержания ионизированного или свободного кальция в условиях пептидного поражения миокарда после экспериментального ОП и компрессии в течение 5 ч выявило его постепенное возрастание в кардиомиоцитах по сравнению с контрольным уровнем (рис. 1). При этом повышение концентрации кальция при ОП на фоне СДР превалирует. Через 72 ч на некротической стадии развития воспаления поджелудочной железы наблюдается спад в уровне кальция в кардиомиоцитах.

Одновременное исследование сродства к ионам кальция мембранных белков СР (основного депо кальция в физиологических условиях) миокарда показало, что оно падает при ОП и после 5 ч компрессии с развитием ОП на фоне СДР (рис. 2).

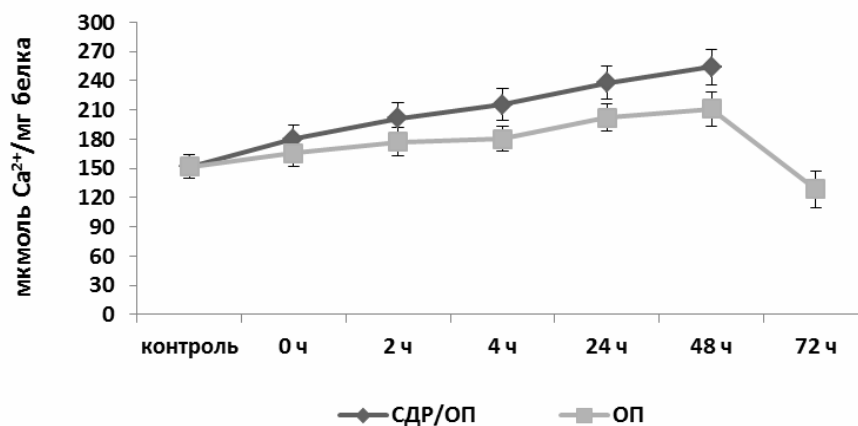


Рис. 1. Сдвиги в содержании ионизированного кальция в кардиомиоцитах при экспериментальном остром панкреатите (ОП) и ОП на фоне синдрома длительного раздавливания (СДР/ОП). $M \pm SEM$, $n=12$

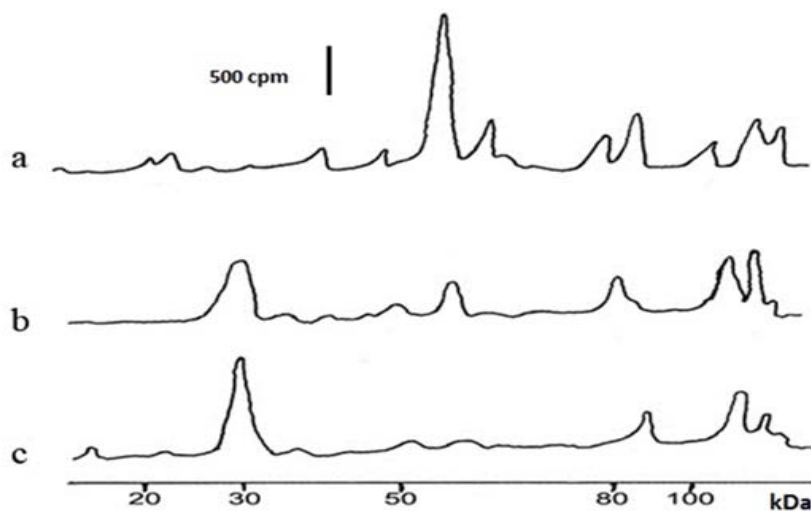


Рис. 2. Сродство $^{45}\text{Ca}^{++}$ к мембранным белкам саркоплазматического ретикулума миокарда при экспериментальном остром панкреатите (ОП) и ОП на фоне синдрома длительного раздавливания (СДР/ОП): а – норма; б – 48 ч декомпрессии СДР/ОП; с – 48 ч ОП

У интактных животных сродство к ионам кальция проявляют кальсеквестрин (55 kDa), 5 кислых белков и кальциевая АТФаза (Ca-АТФаза), которая при электрофорезе в присутствии Na-додецилсульфата расщепляется на две субъединицы (120 и 130 kDa). Через 48 ч декомпрессии при СДР/ОП полностью теряется сродство у 4 из 5 кислых белков, кальсеквестрин (м.в. 55 kDa) также почти полностью теряет сродство к ионам

кальция, тогда как у Са-АТФазы оно полностью сохраняется. Исследование по аналогичной схеме сродства к кальцию мембранных белков СР миокарда через 48 ч после инициации ОП выявило сходную с СДР картину падения кальцийсвязывающей способности вышеуказанных белков. При этом, как видно на гистограмме, кальсеквестрин, основной кальцийсвязывающей белок после Са-АТФазы, полностью теряет сродство к кальцию (с), которое снижается во фракции Са-АТФ-азы с м.в. 130 kDa. Одновременно резко возрастает сродство к кальцию у мембранного белка с м.в. 30-33 kDa, которое не обнаруживается в физиологических условиях, и происходит, по-видимому, в рамках адаптационно-защитных механизмов, компенсирующих сдвиги в содержании свободного кальция в кардиомиоцитах. Причем кальцийсвязывающая способность данного белка повышается за счет изменения его физико-химических свойств, так как его количество в тотальном спектре не изменяется. Так или иначе, в условиях ОП и СДР/ОП в кардиомиоцитах происходит повышение уровня свободного цитозольного кальция, которое, в частности, происходит за счет высвобождения кальция, связанного с мембранными белками СР, и их истощение ионами кальция приводит к «текучести мембран» кардиомиоцитов и их гибели.

Таким образом, согласно полученным результатам как при экспериментальном ОП, так и при ОП, который развивается на фоне СДР, происходит потеря кальцийсвязывающих свойств мембранных белков СР кардиомиоцитов и повышается активность маркеров ОП, сывороточной амилазы, трипсина, сопутствующих образованию токсических пептидов в панкреасе – их дальнейший выброс в кровь и наполнение сердечной мышцы запускает процессы ее повреждения, включаясь в общие клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в инфаркте миокарда. Указанные изменения могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при различных патологиях.

Поступила 21.11.14

Սրտամկանի ինֆարկտի առաջացումը սուր պանկրեատիտի ժամանակ երկարատև ճգնման համախտանիշի պայմաններում

**Ա.Գ. Գևորգյան, Վ.Հ. Բարսեղյան, Հ.Լ. Հայրապետյան,
Ն.Խ. Ալյուջյան, Ն.Հ. Մովսեսյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

Ցուցադրվել է, որ տարբեր ծագման սուր պանկրեատիտը (ՍՊ)՝ ՍՊ առաջացրած ենթաստամոքսային գեղձի փայծաղի հատվածի սառեցմամբ (ՍՊ1) և ՍՊ, որը դիտվում է երկարատև ճգնման համախտանիշի (ՍՊ2) ժամանակ, ուղեկցվում է սրտամկանի ինֆարկտով:

Միաժամանակ բորբոքված ենթաստամոքսային գեղձից արձակվում են թունավոր օլիգոպեպտիդներ և կալցիում-կապող կարդիոմիոցիտների սպիտակուցները կորցնում են կալցիումի հանդեպ խնամակցությունը: Այդ երևույթները կարող են ընդգրկվել սրտամկանի ինֆարկտի առաջացման ընդհանուր մեխանիզմների մեջ և կօգնեն բացահայտել սրտանոթային հիվանդությամբ հիվանդանալու բարձր ռիսկի հիվանդներին տարբեր պարոլոգիաների ժամանակ:

Myocardial infarction in acute pancreatitis following crush syndrome

A.G. Gevorkyan, V.H. Barsegyan, H.L. Hayrapetyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan, G.A. Kevorkyan

Mechanisms of myocardial damage in acute pancreatitis (AP) with various etiologies are investigated using two models of the experimental AP, i.e. AP induced by cryogenic exposure the splenic segment of the pancreas (AP1) and AP associated with long-term compression injury (crush syndrome) (AP2). We have clearly shown that both AP1 and AP2 are accompanied by cardiac damage associated with a release of toxic oligopeptides from inflamed pancreas and a loss of the calcium-binding properties of the cardiomyocyte membrane proteins, manifested independently of AP etiology, and appear to be involved in common mechanisms of myocardial injury. The mentioned changes could be used to identify high risk patients of cardiovascular disease in different pathologies.

Литература

1. *Алехин С.А., Липатов В.А.* Микрометод определения активности трипсина в биологических жидкостях. Мат. 66-й научной конференции студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы медицины и фармации", Курск, 2001.
2. *Атанов Ю.П.* Клиническая оценка некоторых синдромов панкреонекроза. Хирургия, 1993, 10, с. 64-70.
3. *Геворкян Г.А.* Регуляторное влияние нейрогормона "С" на метаболизм миокарда при изопротереноловом повреждении и панкреонекрозе. Докт. дис., Ереван, 1998.
4. *Катруха А.Г.* Тропонин I как маркер инфаркта миокарда: биохимические особенности. Докт. дис., М., 2000.
5. *Кузин М.И.* Синдром длительного раздавливания. М., 1969.
6. *Ованесян Р.А., Шердукалова Л.Ф., Хачатрян С.А.* Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения синдрома длительного раздавливания. Мед. наука Армении НАН РА, 1996, т. 36, 3-4, с. 33-45.
7. *Banks P.A.* Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest. Endosc., 2002, v. 56, S226- S230.
8. *Baron T.H., Morgan D.E.* Acute necrotizing pancreatitis. N. Engl. J. Med., 1999, v. 340, p. 1412-1417.

9. Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I., Beck L., Bouges S. Value of human cardiac troponin I determination in the diagnosis of acute myocardial infarction. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 1996, v. 89 (1), p. 63-68.
10. Bodor G.S., Porter S., Landt Y., Ladenson J.H. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. Clin. Chem., 1992, v. 38 (11), p. 2203-2214.
11. Carey L.C. Acute and chronic pancreatitis. Surg. Clin. North Am., 1975, v. 55 (2), p. 325-338. Review.
12. Chan Y.C., Leung P.S. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. Pancreas, 2007, v. 34 (1), p. 1-14.
13. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am. Fam. Physician, 2007, v. 75 (10), p. 1513-1520.
14. Duncombe W.G., Johnson P. Radiochromatography and Radioelectrophoresis (chapter 6). In: Coomber D.I., editor: Radiochemical Methods in Analysis. New York: Plenum Press; 1975.
15. Guevorkian A.G. Alterations in calcium-binding properties of sarcoplasmic reticulum membrane proteins following cardiac injury. Inter. J. Biochem. Res. & Rev., 2014, v. 3 (1), p. 1-10.
16. Guevorkian A.G., Kanayan A.S., Chailyan G.G., Danielyan K.E., Hayrapetyan H.L., Barsegyan K.A., Kevorkian G.A. The influence of hypothalamic cytokine PRP on protein synthesis in brain subcellular compartments in crush syndrome. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem., 2011; 11(3): 184-188.
17. Hames B.D., ed., Gel Electrophoresis of Proteins: A Practical Approach 3rd ed., Oxford University Press, New York, 1998.
18. Huber F.X., Herzog L., Werle E., Glaser F. Crush syndrome in polytrauma – octreotide in a novel therapeutic concept. Clin. Nephrol., 1999, vol. 52 (6), p. 392-394.
19. Kevorkian G.A., Galoyan A.A., Kanayan A.S., Voskanian L.H. Acute pancreatitis and myocardium: influence of neurohormone C. J. Appl. Cardiol., 1995, v. 5 (3), p. 212-219.
20. Krol R., Kusmierski S. The role of intracellular activation of enzymes in pathogenesis of acute pancreatitis. Przegl. Lek., 1997, v. 54 (1), p. 67-69. Review.
21. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265-275.
22. Mergener K., Baillie J. Acute pancreatitis. BMJ, 1998, v. 316 (7124), p. 44-48. Review.
23. Pezzilli R., Barassi A., Melzid'Eril G. Cardiovascular alterations associated with acute pancreatitis. Pancreat. Disorders Ther., 2012; 2:3 e118. doi:10.4172/2165-7092.1000e118.
24. Scatchard G. The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. NY Acad. Sci., 1949, 51: 660-72.
25. Wientzek M., Katz S. Isolation and characterization of purified sarcoplasmic reticulum membranes from isolated adult rat ventricular myocytes. J. Mol. Cell Cardiol., 1992, v. 23, p. 1149-1163.
26. Zhou W., Shen F., Miller J.F., Han Q., Olson M.S. Evidence for altered cellular calcium in the pathogenetic mechanism of acute pancreatitis in rats. J. Surg. Res., 1996, v. 60 (1), p. 147-155.