

Кровотік в органах травлення щурів з гострим панкреатитом за умов застосування корвітину

Т.В. Вовкун¹, П.І. Янчук¹, Л.Я. Штанова¹, А.С. Шаламай²

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка; ² ЗАТ НВЦ «Борцагівський ХФЗ», Київ; e-mail: shtanova@ukr.net

Досліджено дію кверцетину (у вигляді модифікованої форми – корвітину) на об'ємну швидкість кровотоку (ОШК) у тканині підшлункової залози, печінки та слизової оболонки шлунка (СОШ) щурів з гострим панкреатитом (ГП), викликаним введенням L-аргініну. ОШК визначали методом кліренсу водню з електрохімічною його генерацією за допомогою полярографа LP-9 (Чехія). Впродовж перших 10 діб з моменту моделювання ГП у зазначених органах спостерігалось поступове зменшення порівняно з інтактними тваринами ОШК на 42% ($P < 0,01$) в підшлунковій залозі, на 61% ($P < 0,001$) у печінці, на 64% ($P < 0,001$) у СОШ, тобто, найбільш істотні зміни відбувалися в слизовій шлунка, найменші – в тканині підшлункової залози. На відміну від контрольної групи тварин, у яких моделювали ГП і протягом 20 діб вводили лише фізіологічний розчин, застосування корвітину (5 мг/кг, раз на добу, з 11-ї до 20-ї доби експерименту) у тварин з ГП тією чи іншою мірою сприяло відновленню ОШК в усіх досліджуваних органах: в підшлунковій залозі – повною мірою, в печінці та в шлунку – частково. Виходячи з одержаних результатів, корвітин можна рекомендувати як засіб часткової чи цілковитої корекції порушень кровотоку, які виникають в підшлунковій залозі та інших органах травної системи при ГП, що може покращувати функціональний стан цих органів на ранніх стадіях хвороби та прискорювати повне відновлення їх функцій.

Ключові слова: L-аргінін; гострий панкреатит; підшлункова залоза; печінка; слизова оболонка шлунка; корвітин; об'ємна швидкість кровотоку.

ВСТУП

Гострий панкреатит (ГП) або запалення підшлункової залози – важке захворювання з високим рівнем летальності, патогенез якого й досі досконало не вивчений, тому методів і засобів лікування наразі бракує. Однією з причин, яка не дає змоги більш повно дослідити патофізіологічний механізм ГП, є складність одержання клінічних даних від пацієнтів на найбільш небезпечних ранніх стадіях хвороби – у перші години чи дні. ГП лишається серйозним захворюванням ще й через ускладнення, які його супроводжують, у першу чергу – це мультиорганні та мультисистемні порушення функцій [1]. Патологічні процеси в підшлунковій залозі викликані не лише активованими панкреатичними ферментами та посиленою продукцією медіаторів © Т.В. Вовкун, П.І. Янчук, Л.Я. Штанова, А.С. Шаламай

запалення [2], а й ішемією підшлункової залози. Оскільки тканина підшлункової залози не має компенсаторного резерву, вона є дуже чутливою до ішемічного стресу. Порушення кровотоку в залозі провокує інтерстиційні крововиливи, вазоконстрикцію, збільшення проникності судинної стінки і в'язкості крові, зростання взаємодії лейкоцитів із клітинами ендотелію, формування внутрішньосудинних тромбів, і, як результат, набряк тканини, деструкцію панкреатичної паренхіми і дрібних судин [3, 4]. L-аргінінову модель ГП вважають найбільш придатною для дослідження екстрапанкреатичних ушкоджень органів та їх патомеханізмів. При ураженні підшлункової залози патологічним процесом одночасно зі зміною в ній об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) вже на ранніх стадіях хвороби зменшується циркуляція крові в

капілярній системі інших органів, зокрема в серці, головному мозку, м'язах, легенях, нирках, шлунку, печінці та кишечнику, що призводить до порушення їх функцій. Якщо такі макродинамічні показники, як серцевий викид чи рівень артеріального тиску відносно легко нормалізуються, то зміни органної мікроциркуляції є більш стійкими, і в розвитку синдрому мультиорганної дисфункції вони стають небезпечним фактором [5–7]. Експериментальні дані свідчать, що застосування кверцетину полегшує перебіг ГП і запобігає виникненню ускладнень цієї небезпечної хвороби [8]. Перш ніж залучити розчинний аналог кверцетину до наших досліджень, ми ознайомилися з його терапевтичними та біохімічними ефектами, що дало змогу спрогнозувати перспективність застосування цього засобу у вирішенні проблеми лікування ГП. Корвітин – сполука нетоксична, без шкідливих побічних ефектів, отже його використання безпечно для хворих. Корвітин зберігає всі властивості кверцетину, тому він має потужні антиоксидантні властивості, які сприяють нормалізації функцій ендотелію судин і відновленню кровотоку в органах [9]. Сам кверцетин регулює в'язкість крові й плазми, вміст фібриногену й агрегації еритроцитів [10], проявляє антикоагуляційні й антизапальні властивості [11], є сильним антиапоптотичним засобом [12]. Він також викликає розширення кровоносних судин із залученням NO, водночас пригнічуючи синтез і вивільнення ендотеліну-1 з ендотеліоцитів [13]. Раніше ми показали, що корвітин суттєво збільшує кровотік у слизовій оболонці шлунка (СОШ) та в печінці інтактних шурів [14, 15]. Вплив цієї сполуки на стан кровотоку в підшлунковій залозі та інших органах системи травлення при ГП раніше ніхто не вивчав. Все викладене вище стало підґрунтям для обрання нами створеного на основі кверцетину препарату корвітин для корекції патологічних змін, що відбуваються при ГП як в підшлунковій залозі, так і в прилеглих органах.

Метою нашої роботи було з'ясувати зміни ОШК у підшлунковій залозі, печінці та шлунку шурів на ранніх стадіях ГП, викликаного дією L-аргініну, та можливість корекції їх корвітином.

МЕТОДИКА

Всі експерименти проводили з дотриманням існуючих Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються в експериментах (Страсбург, 1986). Робота виконана в гострих дослідах на щурах-самцях масою 230-280 г, які знаходилися в стандартних умовах віварію і яких напередодні експерименту витримували протягом ночі на голоді, але з вільним доступом до водопровідної води. ГП викликали внутрішньоочеревинною ін'єкцією L-аргініну виробництва “Sigma-Aldrich“ (США) [16]. При застосуванні L-аргініну в кількості 500 мг/100 г ми спостерігали загибель 90% тварин, а при дозі 200 мг/100 г, яку ми використали в нашому експерименті, смертність тварин становила 20%, причому гинули вони протягом першої доби після ін'єкції. При дослідженні кожного органа шурів довільно розподіляли на 5 груп, по 7 тварин у кожній: I група – інтактні тварини (ін'єкція фізіологічного розчину); II група – контрольні (L-аргінін, ГП, ін'єкція фізіологічного розчину впродовж 20 діб); III група – L-аргінін, ГП, 1 доба; IV група – L-аргінін, ГП, третя доба; V група – L-аргінін, ГП, десята доба; VI група – L-аргінін, ГП і корвітин, з 10-ї по 20-ту добу. Зареєструвати ОШК у СОШ шурів через добу після моделювання ГП не вдалося через значні крововиливи, тому в шлунку дослідження проводили лише через 3 і 10 діб. Щурів наркотизували уретаном (1 г/кг, внутрішньоочеревинно). Після анестезії проводили лапаротомію для того, щоб одержати доступ до підшлункової залози, печінки чи шлунка. ОШК визначали методом кліренсу водню з електрохімічною його генерацією за допомогою полярографа LP-9 (Чехія),

електричний сигнал від якого подавали на реєстратор Н.071.6М [17]. У світовій науковій практиці стан кровообігу в органах часто вимірюють такими методами, як прижиттєва флуоресцентна мікроскопія та доплерометрія. За допомогою останнього методу вдається реєструвати швидкість кровотоку лише в поверхневому шарі органів (глибиною до 1 мм), де він, як правило, значно менший, ніж у товщі органної тканини, а тому, на нашу думку, результати отримані цим методом неадекватно відображають значення швидкості тканинного кровотоку як в підшлунковій залозі, так і в інших органах. З іншого боку, метод водневого кліренсу з електрохімічною генерацією водню, який застосовуємо ми, дає змогу за допомогою платинових голкових електродів реєструвати ОШК у будь-яких ділянках товщі різних органів і тканин, а не лише в їх поверхневому шарі, і тому є більш об'єктивним. Ми вимірювали зміни ОШК у підшлунковій залозі, печінці й шлунку. Було використано корвітин виробництва Борщівського хіміко-фармацевтичного заводу (м. Київ). Щурам відповідних груп (див. вище) препарат вводили внутрішньоочеревинно у вигляді ін'єкцій в дозі 5 мг/кг, раз на добу. Починали введення через 10 діб з моменту застосування L-аргініну. Всього було зроблено 10 таких ін'єкцій. Після закінчення досліду евтаназію щурів здійснювали введенням підвищеної дози наркозу.

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням методів варіаційної статистики, вірогідність відмінностей показників оцінювали за критеріями t Стьюдента і Манна-Уїтні. Вірогідними вважали зміни при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані результати свідчать, що у щурів з панкреатитом ОШК зменшувалася в усіх досліджуваних органах, причому зміни ці впродовж 10 діб спостережень з моменту введення тваринам L-аргініну поступово

посилювалися. Так, якщо у щурів інтактної групи ОШК у підшлунковій залозі становив $37,0 \pm 3,6$ мл/100г•хв, то у щурів з ГП через добу з моменту моделювання патології цей показник зменшувався на 12% (до $32,8 \pm 5,2$ мл/хв•100г), через 3 доби – на 29% (до $26,2 \pm 2,8$ мл/хв•100г; $P < 0,05$), через 10 діб – на 42% (до $21,5 \pm 2,3$ мл/хв•100г; $P < 0,01$). Після 20-ї доби патології ОШК була меншою від такої у інтактних тварин на 32,7% ($24,9 \pm 1,4$ мл/хв•100г; $P < 0,05$; рис. 1). Одночасно зі зниженням ОШК в підшлунковій залозі експериментальних тварин спостерігали виражені ознаки інтерстиційного набряку та масивні крововиливи. На 3 окремих групах тварин з ГП у підшлунковій залозі, печінці та шлунку досліджували дію корвітину на ОШК. Остання в підшлунковій залозі порівняно з інтактною групою повністю відновилася, тоді як спонтанного повернення до норми не відбулося.

З'ясувалося, що ОШК в печінці щурів з L-аргініновою моделлю ГП у динаміці впродовж 10 діб спостережень порівняно з інтактними щурами суттєво зменшувалася, зокрема, через добу з моменту розвитку патології – на 53,3 % (зі $105,1 \pm 6,9$ у нормі до $49,1 \pm 7,6$ мл/хв•100г; $P < 0,001$), через 3 доби – на 53,0 % (до $49,5 \pm 9,5$ мл/хв•100г; $P < 0,001$), а через 10 діб – на 61% (до $41,0 \pm 6,8$ мл/хв•100г; $P < 0,001$). Після 10-добового застосування корвітину ОШК у печінці значно збільшилася і була меншою від такої у щурів інтактної групи на 23,1% ($80,8 \pm 1,6$ мл/хв•100г; $P < 0,001$), тоді як у контрольній групі – на 44,7% ($58,1 \pm 6,4$ мл/хв•100г; $P < 0,001$; рис. 2).

ОШК у СОШ тварин з ГП, як і в інших досліджуваних нами органах, зменшувалася впродовж усього періоду спостереження (10 діб). Так, через 3 доби з моменту моделювання патології вона зменшилася порівняно з інтактними тваринами на 57% (з $61,8 \pm 9,0$ до $26,6 \pm 5,6$ мл/хв•100г; $P < 0,001$), а через 10 діб – на 64% (до $22,3 \pm 1,2$ мл/хв•100г; $P < 0,001$). Слід зазначити, що у тварин з ГП ефект корвітину на ОШК у СОШ був значно меншим, ніж у підшлунковій залозі чи печінці, і після

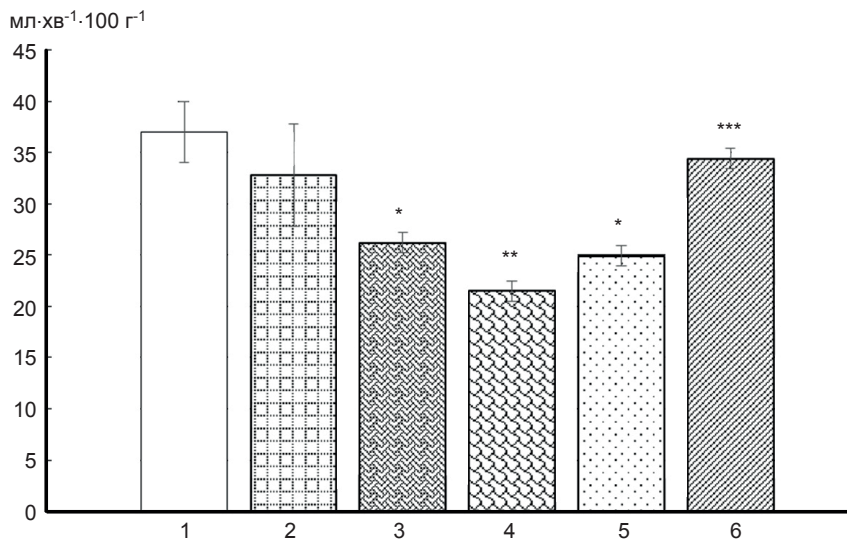


Рис. 1. Значення об'ємної швидкості кровотоку в підшлунковій залозі щурів залежно від часу, що пройшов з моменту першої ін'єкції L-аргініну та внаслідок корекції корвітином: 1 – інтактна група; 2 – через 1 добу; 3 – через 3 доби; 4 – через 10 діб; 5 – через 20 діб, контроль (L-аргінін і фізіологічний розчин); 6 – через 20 діб (L-аргінін і корвітин). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ порівняно з інтактними тваринами; ** $P < 0,01$ порівняно з групою 1; *** $P < 0,001$ порівняно з групою 5

завершення курсу ін'єкцій препарату ОШК відновилася до 59,2% від такої у інтактних щурів ($36,3 \pm 2,6$ мл/хв \cdot 100г; $P < 0,001$). Проте без корвітину ОШК у СОШ за 20 діб не відновилася і сягала лише 39,8% щодо значень у інтактних тварин ($24,6 \pm 1,9$ мл/хв \cdot 100г; $P < 0,001$) (рис. 3).

Ми фактично дослідили вплив L-аргініну в дозі 200 мг/100 г на стан тканинного кровотоку в підшлунковій залозі, печінці та шлунку щурів, а також захисний ефект корвітину. Автори, які використовували подібну модель у своїх дослідженнях, зазвичай модифікували цей метод індукції ГП залежно від того,

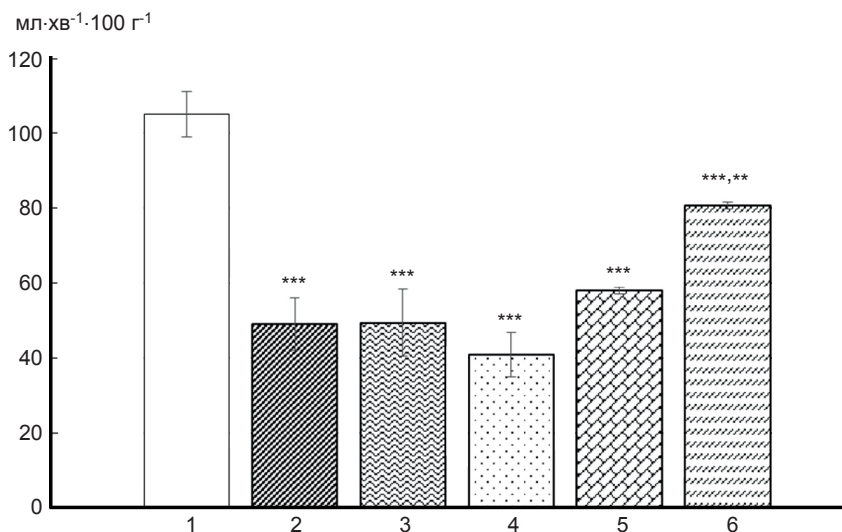


Рис. 2. Зміни об'ємної швидкості кровотоку в печінці щурів залежно від терміну, що пройшов з моменту введення L-аргініну з метою моделювання гострого панкреатиту та внаслідок застосування корвітину: 1 – інтактна група; 2 – через 1 добу; 3 – через 3 доби; 4 – через 10 діб; 5 – через 20 діб, контроль, L-аргінін і фізіологічний розчин; 6 – через 20 діб, L-аргінін і корвітин. *** $P < 0,001$ порівняно з інтактними тваринами; ** $P < 0,01$ порівняно з групою 5

яку задачу вони перед собою ставили. Тих, хто намагався використати дозу L-аргініну більшу ніж 500 мг/100 г, спіткала невдача, оскільки майже всі тварини гинули протягом перших годин з моменту ін'єкції. Більшість дослідників, які вивчали патофізіологічні механізми панкреатиту, використовували дозу L-аргініну 2•250 мг/100 г з інтервалом в 1 год [4]. З іншого боку, якщо потрібно вивчити швидкість відновлення функцій ПЗ після виникнення ГП, залучають менші дози L-аргініну, зокрема 200 мг/100 г [18, 19]. Вивчення ефектів L-аргініну залежно від часу дає можливість дослідити різні фази розвитку цієї хвороби. Раніше було встановлено, що спонтанне відновлення функцій підшлункової залози після ГП, індукованого ін'єкцією L-аргініну 200 мг/100 г, відбувається впродовж 6 міс [20]. Проте мова тут іде про такі маркери панкреатиту, як амілаза, ліпаза, глюкоза в крові, гістологічні дослідження, тоді як ОШК не вивчалася. Наші результати частково узгоджуються з даними інших авторів, які також спостерігали порушення кровотоку в органах системи травлення як при легкій, так і при некротичній формі панкреатиту [4]. У представленій роботі найбільш істотні зміни

ОШК ми спостерігали в шлунку і найменші – в підшлунковій залозі. Notz [21] взагалі не виявив змін капілярного кровообігу в залозі при ГП, хоча в інших відділах гастроінтестинального тракту вони були добре виражені. З іншого боку, Dobosz [6] найнижчі значення швидкості кровотоку при панкреатиті спостерігав саме в підшлунковій залозі, а не в печінці чи шлунку. Deng показав [23], що ГП супроводжується рівнозначним зниженням мікроциркуляції як в підшлунковій залозі, так і в шлунку. Загалом печінка виявляється першим органом-мішенню, на який припадає головний удар панкреатогенної токсемії у вигляді активованих панкреатичних і лізосомальних ферментів, біологічно активних речовин, токсичних продуктів розпаду паренхіми підшлункової залози при некробіозі і активації калікреїнінової системи [24]. Печінкова недостатність зустрічається у кожного четвертого хворого на панкреонекроз, стаючи причиною смерті в 40% випадків [25]. Агресія ендотоксинів викликає зміни гістоструктури гепатоцитів, інтенсивності синтезу ДНК у гепатоцитах і їх проліферації, вмісту в них глікогену, а також блокаду метаболізму гепатоцитів вже на ранніх стадіях

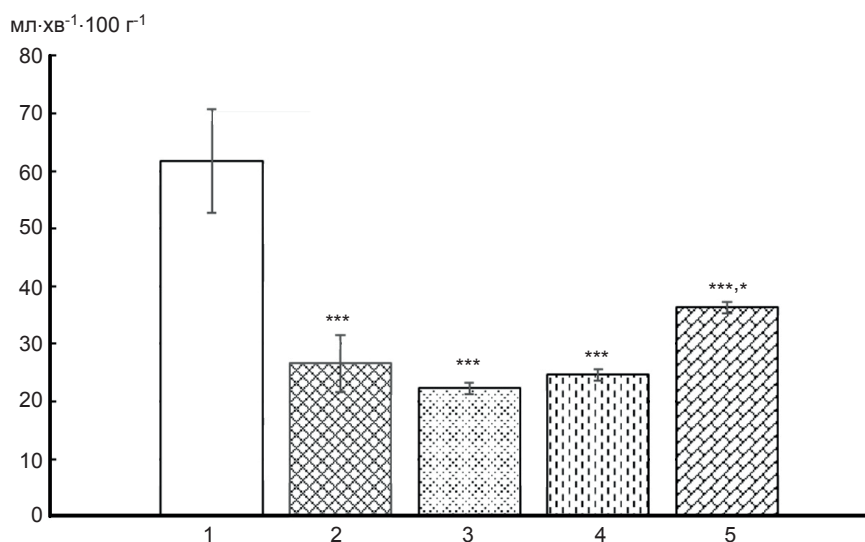


Рис. 3. Об'ємна швидкість кровотоку в слизовій оболонці шлунка щурів залежно від часу, що пройшов з початку розвитку гострого панкреатиту та застосування корвітину: 1 – інтактна група; 2– через 3 доби; 3 – через 10 діб; 4 – через 20 діб, контроль (L-аргінін і фізіологічний розчин); 5 – через 20 діб, L-аргінін і корвітин. ***P<0,001 порівняно з інтактними тваринами; *P<0,05 порівняно з групою 4

розвитку ГП [26]. Помічено, що такі зміни відбуваються одночасно з порушенням при ГП печінкового кровотоку [27]. Наша робота демонструє, що корвітин впродовж 10 діб повністю нормалізує ОШК у підшлунковій залозі, порушену в процесі розвитку ГП, і значно покращує таку в печінці, менше – в шлунку, проте без корвітину відновлення кровотоку в досліджуваних нами органах відбувалося набагато повільніше. Механізми, за допомогою яких L-аргінін викликає панкреатит, повністю не розкриті. Раніше нами було встановлено, що у відповідь на введення 5 мг/кг корвітину ОШК у печінці та шлунку інтактних щурів збільшувалася на 100 і 89% відповідно [14, 15]. Підсумовуючи існуючі дані літератури, можна зробити висновок про те, що важливу роль у розвитку патології при цій моделі ГП відіграють вільнорадикальні процеси, надмірне утворення NO та медіаторів запалення [19]. До цього ми можемо додати ще й суттєве зменшення ОШК у підшлунковій залозі, печінці та шлунку, яке ми виявили під час наших досліджень.

Отже, гострий панкреатит, викликаний дією L-аргініну, протягом перших з моменту моделювання хвороби 10 діб спостереження супроводжується поступовим зменшенням ОШК у підшлунковій залозі, печінці та СОЖ. Корвітин цілком відновлює порушений в результаті хвороби місцевий кровотік в підшлунковій залозі та майже повністю в печінці, а в шлунку – лише частково.

Т.В. Вовкун, П.И. Янчук, Л.Я. Штанова, А.С. Шаламай

ТКАНЕВОЙ КРОВОТОК В ОРГАНАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ КРЫС С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КОРВИТИНА

Исследовано действие кверцетина (в виде модифицированной формы – корвитина), на объемную скорость кровотока (ОСК) в поджелудочной железе, печени и слизистой оболочке желудка (СОЖ) крыс с острым панкреатитом (ОП), вызванным введением L-аргинина. ОСК определяли методом клиренса водорода с электрохимической

его генерацией с помощью полярографа LP-9 (Чехия). На протяжении первых 10 сут с момента моделирования ОП в указанных органах по сравнению с интактными животными наблюдалось постепенное уменьшение ОСК: на 42% ($P<0,01$) в поджелудочной железе, на 61% ($P<0,001$) в печени, на 64% ($P<0,001$) в СОЖ, то есть наиболее существенные изменения выявлены в желудочной слизи, наименее существенные – в ткани поджелудочной железы. В отличие от контрольной группы животных, которым моделировали ОП и на протяжении 20 сут вводили лишь физиологический раствор, использование корвитина (5 мг/кг, раз в сутки, с 11-х по 20-е сутки эксперимента) в той или иной степени способствовало восстановлению ОСК во всех исследуемых органах: в поджелудочной железе – в полной мере, в печени и в желудке – частично. Исходя из полученных результатов, корвитин можно рекомендовать как средство частичной или полной коррекции нарушенного кровотока, которые возникают в поджелудочной железе и других органах пищеварительной системы при ОП, что может улучшить функциональное состояние этих органов на ранних стадиях болезни и ускорять полное восстановление их функций.

Ключевые слова: L-аргинин; острый панкреатит; поджелудочная железа; печень; слизистая оболочка желудка; корвитин; тканевой кровотока.

T.V. Vovkun¹, P.I. Yanchuk¹, L.Y. Shtanova¹, A.S. Shalamay²

TISSUE BLOOD FLOW IN THE DIGESTIVE ORGANS OF RATS WITH ACUTE PANCREATITIS AFTER CORVITIN ADMINISTRATION

We have investigated the action of quercetin (in a modified form – Corvitin, BCPP, Ukraine) on the rate of blood flow in the pancreas, liver and gastric mucosa of rats with acute pancreatitis (AP) caused by administration of L-arginine. The rate of blood flow was measured by hydrogen clearance method with electrochemical his generation using Polarographs Lr-9 (Czech Republic). During the first 10 days after modelling of AP in these organs it was observed a gradual decrease compared to the intact animals in the rate of blood flow by 42% ($P<0,01$) in the pancreas, by 61% ($P<0,001$) in the liver and by 64% ($P<0,001$) in the gastric mucosa, i.e., the most significant changes occurred in the gastric mucosa, the least – in the tissue of the pancreas. Compared with the control group of animals with modelling acute pancreatitis which during 20 days was administered only saline, application of Corvitin (5 mg/kg, 1 time per day from 11 to 20 days of experiment) in varying degrees promoted to the recovery of the rate of blood flow in all investigated organs: in the pancreas – fully, in the liver – almost entirely and in the gastric mucosa – only partially. Thus, based on obtained results Corvitin can be recommended for partial or complete correction of blood flow disturbances, which arise in the pancreas and other organs of the digestive system in AP. Corvitin can improve the functional state of

these organs in the early stages of the disease and accelerate the full restoration of their functions.

Key words: L-arginine; acute pancreatitis; pancreas; liver; gastric mucosa; Corvitin; rate of blood flow.

¹ Kyiv Taras Shevchenko National University

² Closed Joint Stock Company "Borschagovsky Chemical-Pharmaceutical Plant", Kyiv, Ukraine

REFERENCES

- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):507-15.
- Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2002;8:406-412.
- McFadden DW. Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis. *Pancreas.* 1991;6:S37-S43.
- Hegy P, Rakonczay ZJ, Sári R, Góg C, Lonovics J, Takács T, Czako L. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(14):2003-2009.
- Sunamura M, Shibuya K, Yamauchi J, Matsuno S. Microcirculatory derangement and ischemia of the pancreas. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1999;100(5):342-6.
- Dobosz M, Hac S, Mionskowska L, Dymecki D, Dobrowolski S, Wajda Z. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. A role of nitric oxide. *Physiol Res.* 2005;54(4):363-368.
- Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93(5):518-30.
- Carvalho KM, Morais TC, de Melo TS, de Castro Brito GA, de Andrade GM, Rao VS. The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(9):1534-1539.
- Moïbenko OO, Sahach VF, Tkachenko MM, Korkushko OV, Bezrukov VV, Kulchytskyi OK, Stefanov OV, Soloviov AI, Mala LT, Frol'kis VV. Mechanisms of nitric oxide activity in cardiovascular system as a basis of pathogenetic therapy of related diseases. *Physiol Zh.* 2004;50(1):11-30. [Ukrainian].
- Pawlikowska-Pawlega B, Gruszecki WI, Misiak LE. The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(4):605-12.
- Yu PX, Zhou QJ, Zhu WW, Wu YH, Wu LC, Lin X, Chen MH, Qiu BT. Effects of quercetin on LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbits. *Thromb Res.* 2013;131(6):e270-3.
- Arikan S, Ersan I, Karaca T, Kara S, Gencer B, Karaboga I, Hasan Ali T. Quercetin protects the retina by reducing apoptosis due to ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(2):100-4.
- Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):1018-25.
- Vovkun TV, Yanchuk PI, Shtanova LY, Veselsky SP, Baranowsky VA. Effect of Corvitin on Secretory Processes and Blood Flow in the Rat Gastric Mucosa. *Int J Physiol and Pathophysiol.* 2014;4:70(4):335-43.
- Vinogradova E, Pasichnichenko O, Vovkun T, Yanchuk P. Influence of corvitin on liver blood flow and serotonin on contractile activity of portal vein. *Bull of Kyiv National Taras Shevchenko Univ.* 2012;15:30-32. [Ukrainian].
- Tashiro M, Schafer C, Yao H, Ernst SA, Williams JA. Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells. *Gut.* 2001;49:241-250.
- Yanchuk PI, Palatniy TP, Rusinchuk YI. Modified electrode for registration of local blood flow in the gastric mucosa by hydrogen clearance. *Rus Physiol Journ.* 2005;91(9):1108-1110. [Russian].
- Foitzik T, Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates. *Surgery.* 2000;127:399-407.
- Hegy P, Takacs T, Jarmay K, Nagy I, Czako L, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Int J Pancreatol.* 1997;22:193-200.
- Hegy P, Takacs T, Tiszlavicz L, Czako L, Lonovics J. Recovery of exocrine pancreas six months following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin-diabetic rats. *J Physiol Paris.* 2000;94:51-55.
- Hotz HG, Foitzik T, Rohweder J, Schulzke JD, Fromm M, Runkel NS, Buhr HJ. Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: early changes and therapeutic implications. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:518-525.
- Dang SCH, Zhang JX, Qu JG, Wang XQ. Ligustrazine alleviates gastric mucosal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(2):213-218.
- Dibirov AD, Petukhov VA, Donskoff MD. Changes of pankreatogepatoduodenal zone in experimental acute lipogenic pancreatitis. *Bull Experim Biol and Medicine.* 2000;130(8):232-236. [Russian].
- Zinenko DY, Beregovenko IM. State of hepatic microcirculation and its role in the development of pathological changes in the liver when simulating acute pancreatitis in rats. *Morphology.* 2008;2(3):39-48. [Ukrainian].
- Mozzhelin ME, Vengerovsky AI, Sukhodolov IV, Saratikov A. Liver damage in experimental acute pancreatitis. *Bull of Experim Biol and Med.* 2001;132(1):647-649. [Russian].
- Panek J, Zasada J, Poźniczek M. Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis. *Przegl Lek.* 2007;64(6):435-7.

Матеріал надійшов до редакції 08.04.2015