

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ЛОКАЛЬНОЕ КРИОВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Маскин С.С.,
Александров В.В.,
Петренко С.А.,
Иголкина Л.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(400131, г. Волгоград,
пл. Павших Борцов, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Александров
Василий Владимирович,
e-mail: 79178304989@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Острый панкреатит занимает лидирующие позиции в структуре ургентной абдоминальной патологии, сохраняя высокую послеоперационную летальность, несмотря на появление новых методик оперативного лечения.

Цель исследования: оценить патоморфологические изменения поджелудочной железы, окружающих органов и тканей, клинические проявления в динамике после локального криовоздействия на поджелудочную железу у животных с экспериментальным панкреонекрозом для последующего использования метода в клинической практике.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на крысах линии Вистар, в основной группе произведено моделирование панкреонекроза с последующим криовоздействием, в контрольной – моделирование панкреонекроза и простая мобилизация поджелудочной железы, в третьей группе выполнялось криовоздействие на неизменённую железу. С помощью современных статистических методов производилась оценка эффективности и безопасности методики криолечения.

Результаты. Оптимальной продолжительностью криоаппликации является интервал в 3–4 с при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$, он не сопровождается образованием зоны крионекроза, способствует регенерации ацинусов, не повреждает скопления эндокринных клеток, обрывая течение панкреонекроза, не приводит к летальному исходу, выраженному спаечному процессу, другим серьёзным интраабдоминальным осложнениям.

Заключение. Криовоздействие на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе в оптимальном температурно-временном режиме сопровождается статистически значимо меньшей летальностью, является безопасной методикой и может быть апробировано в клинической практике для лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: панкреонекроз, острый панкреатит, локальное криовоздействие, криоаппликация, спаечный процесс, зона крионекроза

Статья получена: 30.12.2021
Статья принята: 21.02.2022
Статья опубликована: 21.03.2022

Для цитирования: Маскин С.С., Александров В.В., Петренко С.А., Иголкина Л.А. Локальное криовоздействие на поджелудочную железу при панкреонекрозе: результаты экспериментального исследования. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 208-219. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.24

LOCAL CRYOTHERAPY ON THE PANCREAS WITH PANCREATIC NECROSIS: RESULTS OF THE EXPERIMENTAL STUDY

Maskin S.S.,
Aleksandrov V.V.,
Petrenko S.A.,
Igolkina L.A.

Volgograd State Medical University
(Pavshikh Bortsov sq. 1, Volgograd
400131, Russian Federation)

Corresponding author:
Vasily V. Aleksandrov,
e-mail: 79178304989@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Acute pancreatitis retains its leading position in the structure of urgent abdominal pathology, maintaining a high postoperative mortality, despite the emergence of new methods of surgical treatment.

The aim of the study: to evaluate pathomorphological changes in the pancreas, surrounding organs and tissues, clinical manifestations in dynamics after local cryotherapy on the pancreas in animals with experimental pancreatic necrosis for subsequent use of the method in clinical practice.

Material and methods. An experimental study was performed on Wistar rats, in the main group, pancreatic necrosis was simulated with subsequent cryotherapy, in the control group, pancreatic necrosis was simulated and simple pancreatic mobilization was performed, in the third group, cryotherapy was performed on an unchanged gland. With the help of modern statistical methods, the effectiveness and safety of cryotherapy techniques were evaluated.

Results. The optimal duration of cryoapplication is an interval of 3–4 seconds at a temperature of -195.75°C , it is not accompanied by the formation of a cryonecrosis zone, promotes the regeneration of acinuses, does not damage the accumulation of endocrine cells, interrupting the course of pancreonecrosis, does not lead to a fatal outcome, a pronounced adhesive process, other serious intraabdominal complications.

Conclusion. Cryotherapy on the pancreas in experimental pancreatic necrosis in the optimal temperature-time regime is accompanied by significantly lower mortality, is a safe technique and can be tested in clinical practice for the treatment of patients with this pathology.

Key words: pancreatic necrosis, acute pancreatitis, local cryotherapy, cryoapplication, adhesive process, cryonecrosis zone

Received: 30.12.2021
Accepted: 21.02.2022
Published: 21.03.2022

For citation: Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Petrenko S.A., Igolkina L.A. Local cryotherapy on the pancreas with pancreatic necrosis: Results of the experimental study. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 208-219. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.24

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) относится к одной из главных проблем современной ургентной хирургии в странах Европы, России и США, всё ещё далёких от решения [1–4]. Несмотря на пристальный интерес хирургической общественности к данному вопросу и активное внедрение в практику различных малоинвазивных вмешательств, летальность варьирует от минимальной (0–10 %) при ОП отёчной формы до 10–30 % при стерильном панкреонекрозе (ПН), достигая максимальных неприемлемо высоких значений при инфицированном ПН – 25–65 % [5–12]; общая летальность на сегодняшний день снизилась с 4,0–4,5 % до 2,5–3,5 %, но послеоперационная летальность сохраняется на высоком уровне (20–25 %) [8, 13].

Криохирургия (от греч. *kryos* – холод) – метод лечения, основной принцип которого заключается в локальном воздействии холода на патологически изменённые участки органов и тканей [14, 15]. Жидкий азот давно стал основным криоагентом в медицине [14]. Широкое его применение обусловлено физическими и техническими характеристиками – самой высокой удельной теплотой испарения, низкой температурой кипения, отсутствием токсичности, удобными условиями транспортировки и хранения (не требует сосудов высокого давления), экономической выгодой и доступностью для медицинских учреждений [14–16].

В лечебных и экспериментальных целях криовоздействие (КВ) на поджелудочную железу (ПЖ) получило достаточно широкое распространение [17, 18]. В 1910 г. A. Carraro начал изучать контактное действие холода на ткань ПЖ [19]. В 1967 г. A. Mandewill et al. и в 1969 г. M. Levis изучили влияние криодеструкции на ткань ПЖ с помощью криодеструктора, работающего на жидком азоте и создающего температуру рабочей части –180 °C [15, 19–21]. Авторы доказали, что КВ в дистальной части не вызывает изменений или патологических процессов в проксимальной части [15]. Криодеструкция проксимальной части вызывает реактивные изменения в дистальной в виде отёка, воспалительной реакции, дегрануляции клеток, но они носят временный характер. Эти же авторы доказали сохранение структуры стенки сосудов после КВ [15, 21].

На основании многочисленных исследований выявлены такие необходимые при лечении ПН свойства низких температур, как противовоспалительное, антибактериальное, иммуномодулирующее, гемостатическое, антипротеолитическое, регенерирующее [17, 20, 22, 23]. Детально в эксперименте воздействие сверхнизких температур на ПЖ изучили Н.В. Мерзликин в Томске и А.А. Шалимов в Киеве [24]. Исследования Н.В. Мерзликина и Т.Б. Комковой позволили установить, что КВ на ПЖ при экспериментальном остром деструктивном панкреатите обрывает течение патологического процесса, снимает ферментную токсемию и ведёт в большинстве случаев к выздоровлению больного [25]. Развитие асептического некроза в зоне замораживания при сохранении структуры сосудов, протоков, островкового аппа-

рата, снижение при этом активности панкреатических ферментов прерывают воспалительный процесс в железе [25]. С.С. Маскин с сотрудниками кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в эксперименте доказали ускорение регенерации при ПН под влиянием локального КВ, быстрое снижение воспалительной реакции ПЖ [17, 22, 26].

Наиболее обсуждаемыми вопросами методических аспектов охлаждения ткани органа являются параметры КВ – время и температура, до которой необходимо охладить ткань железы для достижения необходимого эффекта [22, 27].

Целью нашего исследования являлась оценка патоморфологических изменений ПЖ, окружающих органов и тканей, клинических проявлений в динамике после локального КВ на ПЖ у животных с экспериментальным панкреонекрозом, поиск оптимального температурно-временного режима воздействия для последующего использования метода в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования.

Для реализации поставленной цели было проведено экспериментальное исследование на крысах линии Wistar Albicans массой 180–220 г без внешних признаков заболеваний, содержащихся в условиях вивария ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045-73 от 06.04.1973. Уход и содержание, режим и рацион кормления экспериментальных животных были стандартными для вивариев НИИ, согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа № 724 от 13.11.1984).

Этическая экспертиза. На проведение экспериментального исследования получено положительное решение Регионального независимого этического комитета при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 192-2014 от 11.03.2014).

Все животные проходили необходимый карантин и находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме и свободном доступе к воде. Кормили крыс по нормам, установленным приказом МЗ СССР № 1179 от 10 октября 1983 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».

Исследования выполняли с соблюдением принципов, изложенных в:

1. Документе Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики» от 1979 г., а также в идентичном ему национальном стандарте РФ от 2 декабря 2009 г. № 544-ст «Принципы надлежащей лабораторной практики».

2. «Правилах лабораторной практики в Российской Федерации», утверждённых Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003.

3. Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с учётом изменений и дополнений, внесённых на 52-й Генеральной ассамблее ВМА, октябрь 2000 г.).

4. Федеральном законе от 24.04.1995 № 52 ФЗ «О животном мире».

5. Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей (г. Страсбург, Франция, «ETS» № 123 от 18.03.1986).

6. «Международных рекомендациях (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Международного совета медицинских научных обществ (CIOMS) от 1985 г.

7. Приказе МЗ СССР от 12.08.1977 № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

8. «Правилах работы и охраны труда в ветеринарных лабораториях», утверждённых Министерством сельского хозяйства СССР 14 января 1975 г.

9. Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 1045-73, утверждённых 6 апреля 1973 г.

Описание медицинского вмешательства. Животных наркотизировали введением тиопентала натрия 50 мг/кг внутривенно, что соответствует нормативным требованиям экспериментальной анестезиологии. Операцию выполняли с соблюдением правил асептики и антисептики. Моделирование панкреонекроза производилось следующим образом. После наступления наркотического сна и фиксации животного на специальном постаменте, производили срединную лапаротомию (рис. 1), после чего у 45 животных создавали модель ПН путём введения в ткань ПЖ желчи в объёме 0,1 мл (рис. 2).



РИС. 1.

Лапаротомия, мобилизация поджелудочной железы

FIG. 1.

Laparotomy, mobilization of the pancreas

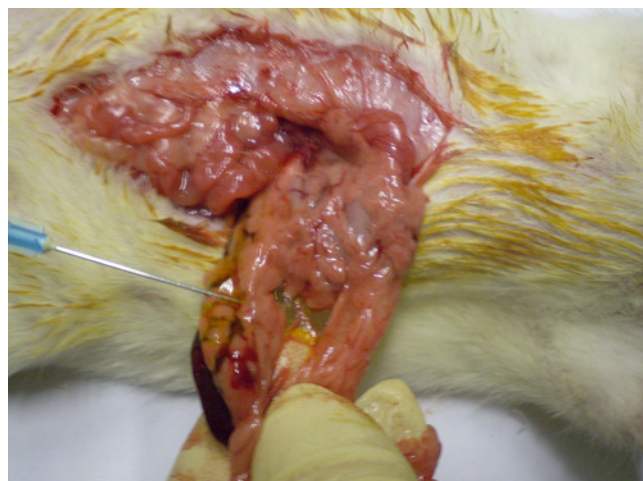


РИС. 2.

Моделирование экспериментального панкреонекроза

FIG. 2.

Modeling of experimental pancreatic necrosis

На 2-е сутки выполняли релапаротомию (рис. 3).

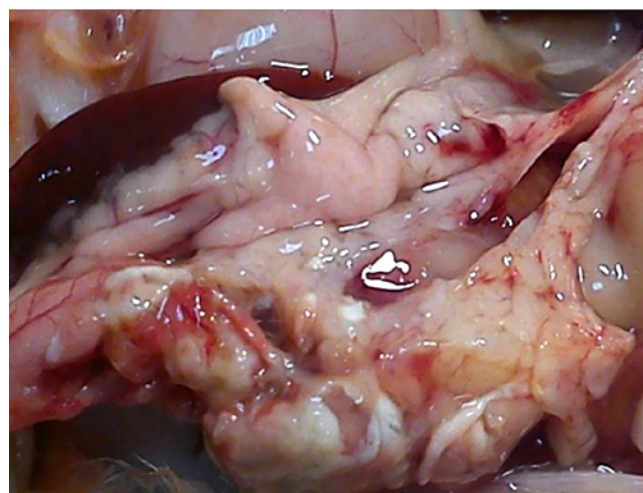


РИС. 3.

Макроскопическая картина экспериментального панкреонекроза на релапаротомии. На 2-е сутки у всех животных с экспериментальным панкреонекрозом отмечалось наличие серозно-геморрагического выпота в брюшной полости, парез кишечника, париетальная и висцеральная брюшина была тусклая с множественными мелкими очагами стеатонекроза. Отмечался умеренный спаечный процесс между поджелудочной железой и сальником. При разделении спаек на паренхиме поджелудочной железы в месте введения желчи отмечался воспалительный инфильтрат с участками некроза 0,1–0,2 см

FIG. 3.

Macroscopic picture of experimental pancreonecrosis on relaparotomy. On day 2, all animals with experimental pancreatic necrosis had serous hemorrhagic effusion in the abdominal cavity, intestinal paresis, parietal and visceral peritoneum was dull with multiple small foci of steatonecrosis. There was a moderate adhesive process between the pancreas and the omentum. When the adhesions were separated on the pancreatic parenchyma, an inflammatory infiltrate with necrosis sites of 0.1–0.2 cm was observed at the site of bile injection

Криоаппликация (КА) проводилась 28 животным (из 30 животных в основной группе 2 крысы умерли до релапаротомии и КВ) путём прикладывания наконечника автономного криоаппликатора из никелида титана с длиной наконечника 1,5 см и диаметром 0,5 см, предварительно охладив его в жидком азоте в сосуде Дьюара до температуры $-195,75^{\circ}\text{C}$, к участку некроза ПЖ (рис. 4).

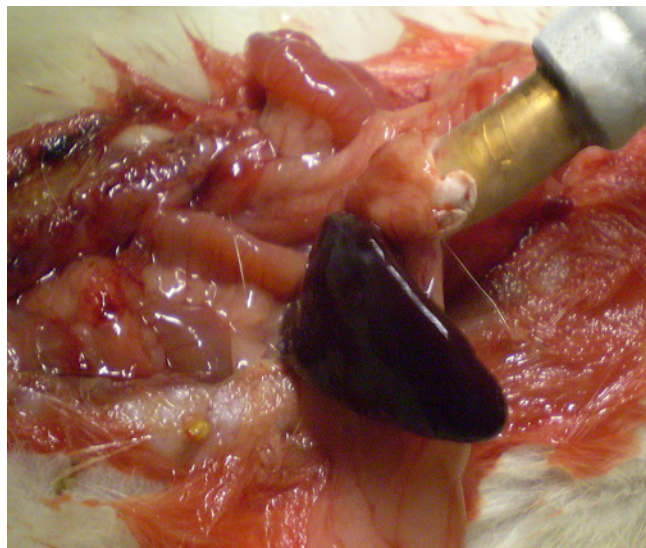


РИС. 4.

Криоаппликация поджелудочной железы

FIG. 4.

Cryoapplication of the pancreas

Время криоэкспозиции и оттаивания регистрировали секундомером. В контрольной группе, состоящей из 30 животных, КА не проводилась. Животные были разделены на 2 подгруппы: 15 животным экспериментальный ПН не моделировался, а выполнялась только лапаротомия и мобилизация ПЖ (1-я подгруппа), а другим 15 моделировали экспериментальный ПН так же, как и в основной группе (2-я подгруппа). Пятнадцати животным из 3-й экспериментальной группы выполнялись КА на неизменённую ткань ПЖ с целью доказательства безопасности методики.

Брюшная полость санировалась, проверялась на гемостаз (контроль в течение 15 минут) и инородные тела, послойно ушивалась. Во время всех оперативных вмешательств производилась фотосъёмка цифровым фотоаппаратом.

Продолжительность исследования. В дальнейшем во всех группах проводилась оценка динамики морфологических изменений на 3-и, 5-е и 10-е сутки после КА. Выведение животных из эксперимента осуществляли с помощью передозировки тиопентала натрия (дозировка для наркоза $\times 3$) с учётом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа № 724 от 13.11.1984) и положений, регламентируемых приложением № 8 («Пра-

вила гуманного обращения с лабораторными животными») «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; выполняли релапаротомию и оценивали:

- 1) характер изменений в ПЖ (цвет паренхимы, размер, плотность, наличие некроза и нагноения в области КА);
- 2) характер изменений в окружающих органах и тканях;
- 3) наличие признаков внутрибрюшного кровотечения;
- 4) наличие признаков перитонита, количество, характер и преимущественную локализацию экссудата;
- 5) наличие, выраженность, преимущественную локализацию спаечного процесса, реакцию брюшины и прилегающих органов (тонкий, толстый кишечник, большой сальник, желудок); выраженность спаечного процесса брюшной полости оценивалась по методике, предложенной Е.Ю. Левчиком (1996), О.И. Ближниковым и соавт. (1993);
- 6) выраженность рубцовых изменений на поверхности ПЖ;
- 7) наличие или отсутствие патологических образований в брюшной полости, в исследуемом органе (кисты, абсцессы, гематомы).

Критерии включения. Все животные были подобраны сходными по возрасту, полу, массе тела, длительности пребывания в виварии, получаемому рациону; были идентичными условия проведения наркоза и оперативного вмешательства, медикаменты, применяемые во время операции и в послеоперационном периоде; также были одинаковыми условия содержания и ухода за животными. Соблюдались одинаковые условия эвтаназии, сроки от момента наступления смерти до взятия материала. Препараты окрашивались гематоксилин-флоксином. В гистологических срезах при помощи окулярной измерительной сетки по Г.Г. Автандилову для цитогистостереометрических исследований [28] оценивали объёмную долю лимфоцитов.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics v. 17 (SPSS Inc., США). Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро – Уилка. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента после предварительного дисперсионного анализа на однородность групп. При несоответствии выборок нормальному закону распределения применяли непараметрические критерии. Для изучения корреляции использовали χ^2 -критерий Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p < 0,05$.

Исходы исследования представлены ниже в таблицах 1–5.

ТАБЛИЦА 1
МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ГРУППАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Группы животных и сроки взятия препаратов	Панкреонекроз (n = 45/43)				Без панкреонекроза (n = 30)	
	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки
Основная группа (n = 30/28)	КВ до 2 с: асептический некроз ПЖ не менее 50 % от площади среза, в т. ч. ОЛ, деструкция сосудистой стенки (рис. 5), вакуолизация гепатоцитов, некроз части клеток селезенки КВ 3–4 и 5–6 с: незначительную вакуолизацию клеток ацинусов (рис. 6), в ткани печени и селезенки – накопление гемосидерина	КВ до 2 с: прогрессирование ПН, смерть животных. КВ 3–4 и 5–6 с: рыхлая соединительная ткань в зоне крио, меньшая лейкоцитарная инфильтрация	КВ 3–4 и 5–6 с: макроскопически границы КВ становятся размытыми, формируется соединительнотканый рубец, регенерация экзокринной части ПЖ	-	-	-
Контрольная группа (n = 30; 15 + 15)	наличие крупных очагов асептического некроза в паренхиме ПЖ, в т. ч. ОЛ	прогрессирование ПН, смерть животных	нет признаков ПН, ПЖ и окружающие органы не изменены			
Третья экспериментальная группа (n = 15)	-	-	КВ 60 с и 5–6 с: три зоны в ПЖ: 1 – зона крионекроза – некроз ацинусов и ОЛ, тромбоз сосудов; 2 – зона охлаждения; 3 – зона гипотермии КВ 1–2 и 3–4 с: нет зоны крионекроза, меньшее количество кровяных капилляров в зоне гипотермии, ОЛ и ацинусы сохранены	образование рыхлой соединительной ткани, меньшая лейкоцитарная инфильтрация границы КВ размыты, формирование соединительнотканного рубца, регенерация экзокринной части ПЖ		

РЕЗУЛЬТАТЫ

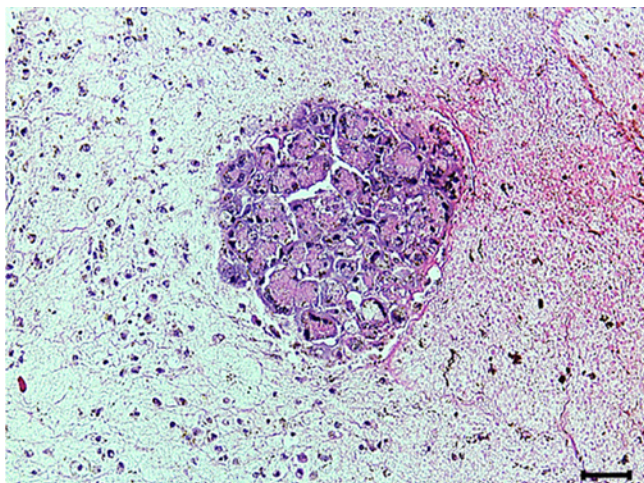


РИС. 5.

Поджелудочная железа подопытной крысы основной группы через 3 суток после криоаппликации 1–2 с. Панлобулярный некроптоз. В центре островок паренхиматозных клеток, находящихся на различных стадиях клеточной гибели. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 50 мкм

FIG. 5.

Pancreas of the experimental rat of the main group 3 days after cryoapplication 1–2 seconds. Panlobular necroptosis. In the center is an island of parenchymal cells at various stages of cell death. Staining with hematoxylin-phloxin. Scalebar 50 microns

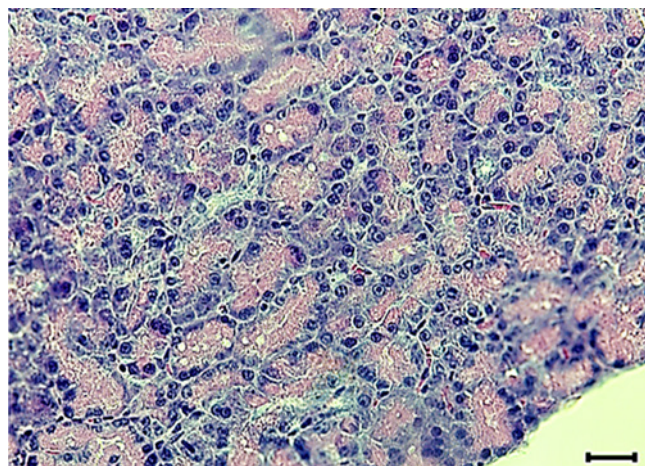


РИС. 6.

Поджелудочная железа подопытной крысы основной группы через 3 суток после криоаппликации 5–6 с. Вакуолизация клеток ацинуса. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 20 мкм

FIG. 6.

Pancreas of the experimental rat of the main group 3 days after cryoapplication 5–6 seconds. Vacuolization of acinus cells. Staining with hematoxylin-phloxin. Scalebar 20 microns

Анализ результатов гистологической картины микропрепаратов показал, что воспалительный ответ присутствует во всех сериях эксперимента (табл. 2). Это связано

ТАБЛИЦА 2

ОБЪЁМНАЯ ДОЛЯ (ОД) ЛИМФОЦИТОВ В МЕСТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ В ГРУППАХ ИССЛЕДУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ЭКСПЕРИМЕНТА (%; $M \pm m$)

TABLE 2

THE VOLUME FRACTION OF LYMPHOCYTES AT THE SITE OF EXPOSURE TO THE PANCREAS IN GROUPS OF STUDIED ANIMALS AT VARIOUS EXPERIMENTAL PERIODS (%; $M \pm m$)

Группы животных и сроки взятия препаратов	Панкреонекроз ⁴ (n = 45/43)				Без панкреонекроза ⁵ (n = 30)				p (с надстрочным указанием сравниваемых групп)
	3-и сут.	5-е сут.	10-е сут.	p	3-и сут.	5-е сут.	10-е сут.	p	
Основная группа ¹ (n = 30/28)	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,1	1,5 ± 0,2	p ^{3/5} сут. < 0,05 p ^{5/10} сут. < 0,05	–	–	–	–	–
Контрольная группа ² (n = 30; 15 + 15)	3,2 ± 0,1	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3	p ^{3/5} сут. > 0,05 p ^{5/10} сут. > 0,05	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,3	p ^{3/5} сут. > 0,05 p ^{5/10} сут. > 0,05	p ^{4, 5; 3} сут. > 0,05 p ^{4, 5; 5} сут. > 0,05 p ^{4, 5; 10} сут. > 0,05
Третья экспериментальная группа ³ (n = 15)	–	–	–	–	2,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2	p ^{3/5} сут. < 0,05 p ^{5/10} сут. < 0,05	–
p (с надстрочным указанием сравниваемых групп)	p ^{1, 2} < 0,05	p ^{1, 2} < 0,05	p ^{1, 2} < 0,05	–	p ^{3, 2} < 0,05	p ^{3, 2} < 0,05	p ^{3, 2} < 0,05	–	–

с повреждением паренхимы ПЖ в процессе моделирования панкреонекроза, мобилизацией органа или избыточным КВ, а его выраженность зависит от проведения/непроведения и длительности КА, сроков выведения животных из эксперимента, распространённости перитонита.

При сравнении средней объёмной доли лимфоцитов в непосредственном месте КВ и зоне ПН без КА доказана меньшая степень лимфоцитарной инфильтрации в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) (табл. 2). Отмечается статистически значимое снижение уровня лимфоцитарной инфильтрации в основной группе ($p < 0,05$) с увеличением сроков от момента КВ, чего не отмечено в контрольной группе ($p > 0,05$ на 3-и, 5-е и 10-е сутки). При сравнении третьей экспериментальной и контрольной групп отмечено, что степень лимфоцитарной инфильтрации при КВ на неизменённую железу (третья экспериментальная группа) статистически значимо меньше воспалительного ответа после простой мобилизации ПЖ без КВ (контрольная группа), причём в первом случае с течением времени он статистически значимо уменьшается ($p < 0,05$), а во втором – нет ($p > 0,05$).

На аутопсиях животных гемоперитонеума не наблюдалось ни в одном случае (табл. 3).

Перитонит был в 1-й группе у 20 животных (66,6 %), в контрольной группе – у 8 (53,3 %) и 15 (100 %) животных в 1-й и 2-й подгруппах соответственно. В третьей экспериментальной группе перитонит был у 5 животных (33,3 %). Следует отметить, что в 1-й подгруппе контрольной группы и третьей экспериментальной группе выпот в брюшной полости носил серозный характер.

Спаечный процесс наблюдался у 100 % животных, однако во 2-й подгруппе контрольной группы он носил выраженный характер.

Абсцессы брюшной полости наблюдались у основной группы в 5 случаях (16,6 %), в контрольной группе – в 11 (36,6 %), в 3-й экспериментальной группе абсцессов не наблюдалось ни в одном случае.

Гематомы выявлены у 6 животных в основной группе и у 2 животных во 2-й подгруппе контрольной группы – 20,0 и 13,3 % соответственно. В 1-й подгруппе контрольной группы и в 3-й экспериментальной группе гематом не наблюдалось.

Швы послеоперационной раны были состоятельны во всех группах животных (100 %).

Наличие некроза ПЖ было в основной группе и во 2-й подгруппе контрольной группы у 100 % животных, в 3-й экспериментальной группе у 2 животных (13,3 %). В остальных случаях некроза ПЖ не было. При сравнении этих показателей получены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Структура летальности животных в различных группах представлена в таблице 4.

Общая летальность в основной группе составила 33,33 % (10/30; 95% ДИ: 0,17–0,52), а после КА при ПН – 28,57 % (8/28; 95% ДИ: 0,13–0,48). Летальность животных после локального КВ наблюдалась после КА в 1–2 с, что может быть обусловлено неадекватной продолжительностью манипуляции и недостаточным лечебным эффектом методики. Общая летальность в контрольной группе составила 50 % (15/30; 95% ДИ: 0,31–0,68), а после моделирования ПН без КВ – 100 % (15/15; 95% ДИ: 0,78–1,0). Летальность животных с КВ при панкреонекрозе статистически значимо ниже летальности животных с ПН без КА примерно в 3,5 раза (относительный риск летального исхода $OR = 0,286$; 95 % ДИ: 0,286–0,503). Общая летальность в третьей экспериментальной группе составила 13,33 % (2/15) – смерть двух животных была обусловлена образованием обширной зоны крионекроза ПЖ вследствие длительного (60 с) воздействия сверхнизкой температуры.

При оценке выраженности спаечного процесса получены данные, отражённые в таблице 5.

При сравнении всех трёх групп по подгруппам и в целом получено: $\chi^2 = 146,0$, $df = 8$, $p = 0,0000^{**}$

ТАБЛИЦА 3
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ГРУППАХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

TABLE 3
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN GROUPS
OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Осложнения	Количество экспериментальных животных		
	Основная группа ($n = 30/28$)	Контрольная группа ($n = 30; 15 + 15$)	Третья экспериментальная группа ($n = 15$)
Внутрибрюшное кровотечение	0	0	0
Перитонит	20	8 (2-я подгр.)	5
Наличие спаек	8 (КВ 1–2 с) + 20 ++	15 (1-я подгр.) ++ 15 (2-я подгр.) +++	15 ++
Абсцессы	5 (КВ 1–2 с)	11 (2-я подгр.)	0
Гематомы	6 (КВ 1–2 с)	2 (2-я подгр.)	0
Несостоятельность швов п/о раны	0	0	0
Наличие бляшек стеатонекроза	30	15 (2-я подгр.)	2 (КВ 60 с)

ТАБЛИЦА 4
СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНОСТИ В ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ

Условия	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)		Третья экспериментальная группа (n = 15)
		без панкреонекроза (n = 15)	панкреонекроз (n = 15)	
До/без криовоздействия	2	0	15	–
После криовоздействия 1–2 с	8 из 8	–	–	0 из 4
После криовоздействия 3–4 с	0 из 9	–	–	0 из 4
После криовоздействия 5–6 с	0 из 7	–	–	0 из 4
После криовоздействия 60 с	0 из 4	–	–	2 из 3
Итого	10	15		2

TABLE 4
STRUCTURE OF MORTALITY IN ANIMAL GROUPS

ТАБЛИЦА 5
ВЫРАЖЕННОСТЬ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ (ПО МЕТОДИКЕ Е.Ю. ЛЕВЧИКА, О.И. БЛИННИКОВА И СОАВТ.)

Выраженность спаечного процесса в группах	Основная группа (n = 30/28)		Контрольная группа (n = 30)		Третья экспериментальная группа (n = 15)
	КВ 1–2 с	КВ ≥ 3 с	Без панкреонекроза	С панкреонекрозом	
Слабая степень	8	0	0	0	0
Умеренная степень	0	20	15	0	15
Сильная степень	0	0	0	15	0

TABLE 5
THE SEVERITY OF THE ADHESIVE PROCESS IN GROUPS OF ANIMALS (ACCORDING TO THE METHOD OF E.YU. LEVCHIK, O.I. BLINNIKOV ET AL.)

и $\chi^2 = 38,064285$, $df = 4$, $p = 0,000000^{**}$ соответственно, нулевая гипотеза исключена, то есть имеется взаимосвязь между выраженностью спаечного процесса и видом лечения/воздействия в группах животных: КА не сопровождается повышенным риском образования спаек, а при наличии ПН способствует его уменьшению за счёт меньшей лимфоцитарной инфильтрации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В.Э. Шнейдер в 2008 г. в экспериментальном исследовании доказал, что с помощью КА достигается гемостаз, снижение секреторной функции ПЖ после криодеструкции способствует быстрому заживлению раны с формированием нежного соединительнотканного рубца в области КВ [27, 29]. КВ на ткань ПЖ вызывает крионекроз подвергшегося замораживанию участка железы, который затем подвергается регенерационному склерозу, при отсутствии вторичной инфекции этот участок не нагнаивается, не секвестрируется, а постепенно замещается соединительной тканью [29]. А.В. Махнев с соавт. из ТюмГМА (2014) установили, что воздействие сверхнизких температур на ПЖ с использованием криоаппликато-

ра из пористого никелида титана позволяет достигнуть эффективного подавления внешней секреции и купировать острое воспаление в ткани ПЖ [29, 30]. Наше экспериментальное исследование показало, что КВ на ПЖ при экспериментальном панкреонекрозе в правильном температурно-временном режиме сопровождается достоверно меньшей летальностью, так как купирует воспалительный процесс на ранних стадиях, является безопасной методикой и может быть апробировано в клинической практике для лечения больных с данной патологией. Имеющиеся летальные случаи при использовании криолечения были связаны либо с недостаточной, либо с избыточной продолжительностью КВ с формированием зон крионекроза. Применение автономного переносного криоаппликатора на основе никелида титана позволяет осуществлять воздействие в труднодоступных местах с глубоким раневым каналом, что на практике позволит использовать данную методику без широкой мобилизации окружающих тканей, что, в свою очередь, снизит интраоперационную травму и вероятность инфицирования других участков брюшной полости и забрюшинного пространства, а также даст возможность к лапароскопической и ретроперитонеоскопической клинической апробации методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа структуры летальности, осложнений в группах и подгруппах, макро- и микроскопических находок можно сделать вывод, что оптимальной продолжительностью криоаппликации является интервал в 3–4 секунды при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$, так как он не сопровождается образованием зоны крионекроза, способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криовоздействия, не повреждает скопления гормон-продуцирующих (эндокринных) клеток, обрывая течение панкреонекроза, не приводит к летальному исходу, выраженному спаечному процессу, другим серьёзным интраабдоминальным осложнениям, требующим повторной операции.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально установлено, что локальное криовоздействие на поджелудочную железу в оптимальном температурно-временном режиме не приводит к формированию зоны крионекроза, способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации, не повреждает скопления гормон-продуцирующих (эндокринных) клеток, и в более ранние сроки достоверно купирует воспаление поджелудочной железы. Быстрое купирование панкреатогенного ферментативного перитонита и статистически значимое снижение летальности в основной группе также говорит об обратимом ингибировании внешнесекреторной функции органа.

2. Воздействие сверхнизких температур на поджелудочную железу в эксперименте свыше 4 секунд ведёт к асептическому некрозу в зоне непосредственного воздействия хладагента с дальнейшим образованием соединительнотканного рубца, который начинает формироваться к 10-м суткам. При меньшей продолжительности криовоздействия зоны крионекроза не образуется. При криоаппликации менее 3 секунд прерывания экспериментального панкреонекроза не происходит.

3. Определены термодинамические изменения при локальном криовоздействии на нормальную и патологически изменённую ткань поджелудочной железы. В эксперименте в месте криовоздействия продолжительностью 60 секунд при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$ отчётливо выявлены три зоны, достоверно отличающиеся между собой морфологически: 1 – зона крионекроза, 2 – зона охлаждения, 3 – зона гипотермии. При криоаппликации в 5–6 секунд и температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$ зона крионекроза менее выражена.

4. Оптимальным температурно-временным режимом локального криовоздействия на поджелудочную железу у крыс при экспериментальном панкреонекрозе, достоверно купирующим воспаление, вызывающим спаечный процесс меньшей степени выраженности, регенерацию панкреатических ацинусов без возникновения зон крионекроза, обеспечивающим сохранение скоплений гормон-продуцирующих (эндокринных) клеток,

является продолжительность криоаппликации в 3–4 секунды при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$.

5. Изменения окружающих органов и тканей при локальном криовоздействии на поджелудочную железу на фоне экспериментального панкреонекроза: расширение просвета двенадцатиперстной кишки, отёк её стенки, полнокровие печени и селезёнки, спаечный процесс. Меньшая выраженность спаечного процесса при применении криовоздействия свидетельствует об антиаггезивности методики при лечении панкреонекроза.

6. Летальность при экспериментальном панкреонекрозе с криолечением статистически значимо меньше (в 3,5 раза) летальности от экспериментального панкреонекроза без криовоздействия при прочих равных условиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дибиров М.Д., Домарев Л.В., Шитиков Е.А., Исаев А.И., Карсотьян Г.С. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скоромощной больнице. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (1): 73-77. doi: 10.17116/hirurgia2017173-77
2. Родоман Г.В., Шалаева Т.И. Риск малоинвазивных вмешательств при тяжёлом остром панкреатите. *Хирург*. 2018; 3-4(161): 33-42.
3. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019; 367: l6227. doi: 10.1136/bmj.l6227
4. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0
5. Avakimyan S, Popandopulo K, Avakimyan V, Didigov M, Marinochkin A. Options for drainage of the purulentnecrotic process in destructive pancreatitis. *Danish Scientific Journal*. 2020; 33(1): 18-23.
6. Галлямов Э.А., Арапов М.А., Луцевич О.Э., Какоткин В.В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(1): 69-78. doi: 10.16931/1995-5464.2020169-78
7. Климов А.Е., Самара М. Роль миниинвазивных вмешательств в лечении тяжёлого острого панкреатита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; (3): 17-19. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16636
8. Ревивили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С. и др. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; (9): 5-14. doi: 10.17116/hirurgia20180915
9. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Михайлов А.Ю., Васильев А.Д., Жуйкова А.А., Акимов А.А. Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 180(8): 103-106. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-103-106

10. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2019; 7(9): 1006-1020. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006

11. *Pancreatitis: Diagnosis and management. Full guideline*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.

12. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22(6): 405-432. doi: 10.1002/jhbp.259

13. Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Вишневский В.А., Гальперин Э.И. и др. *Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. М.; 2019.

14. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. *Лечение холодом. Криомедицина*. СПб.: Антон; 1999.

15. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б. Криодеструкция рака поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2016; 3(1): 4-17.

16. Кунгурцев С.В., Газизов Н.Г. Криохирургическая аппаратура. *Высокотехнологическая медицина*. 2014; (1): 16-22.

17. Иголкина Л.А., Маскин С.С., Александров В.В. Применение криохирургической технологии в лечении острого панкреатита. *Криохирургия*. Под ред. А.Ш. Ревшвили, А.В. Чжао, Д.А. Ионкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 284-309.

18. Chen XL, Ma Y, Wan Y, Duan LG. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: The comparison of 2 different techniques of cryosurgery. *Pancreas*. 2010; 39(1): 92-96. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bdd41a

19. Ионкин Д.А., Чжао А.В. Перспективы развития криохирургии при злокачественных поражениях печени и поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2016; (2): 5-16.

20. Буянов В.М., Ступин И.В., Абдуллаев И.А. Лечение экспериментального панкреонекроза окклюзией панкреатических протоков и криодеструкцией некротических очагов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1989; 142(6): 28-31.

21. Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б., Чжао А.В. Технические особенности и результаты применения криодеструкции при раке поджелудочной железы. *Клиническая практика*. 2016; 3(27): 24-35.

22. Маскин С.С., Иголкина Л.А., Александров В.В., Петренко С.А., Клячин В.А. Высокотехнологичные криохирургические методы в лечении инфицированных форм панкреонекроза. *Высокотехнологическая медицина*. 2015; (4): 16-19.

23. Шугаев А.И., Исаметдинов А.А., Гера И.Н. Криохирургия поджелудочной железы в борьбе с эндогенной интоксикацией. *Эфферентная терапия*. 1999; (2): 21-23.

24. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; (5): 62-74. doi: 10.17116/hirurgia2015562-74

25. Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б., Цхай В.Ф., Сало В.Н., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. и др. История развития криохирургии в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(3): 175-182. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-175-182

26. Igoikina LA, Maskin SS, Aleksandrov VV, Petrenko SA, Pavlov AA. The effectiveness of local cryotherapy in the treatment of pancreatic necrosis. *Refrigeration Science and Technology: 3rd IIR Conference on Cold Applications in Life Sciences – Cryotherapy and Cryopreservation, Proceedings*. 2018: 39-41.

27. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Гиршин Г.С. Криодеструкция в хирургическом лечении обширного геморрагического панкреонекроза. *Клиническая хирургия*. 1990; 11: 28-29.

28. Авандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия*. М.: Медицина; 1990.

29. Шнейдер В.Э. Экспериментальное обоснование лечения травмы поджелудочной железы с использованием сверхнизких температур. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; (7): 45-49.

30. Махнев А.В., Мусин В.М., Молокова О.А., Шнейдер В.Э., Созонов А.И. Динамика патоморфологических изменений в тканях поджелудочной железы при лечении открытой травмы поджелудочной железы с применением сверхнизких температур в эксперименте. *Медицинская наука и образование Урала*. 2005; (1): 74-76.

REFERENCES

1. Dibirov MD, Domarev LV, Shitikov EA, Isaev AI, Karsotyan GS. Principles of "cliff" pancreatic necrosis in a first-aid hospital. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017; (1): 73-77. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2017173-77

2. Rodoman GV, Shalaeva TI. The risk of minimally invasive interventions in severe acute pancreatitis. *Khirurg*. 2018; 3-4(161): 33-42. (In Russ.).

3. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019; 367: l6227. doi: 10.1136/bmj.l6227

4. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0

5. Avakimyan S, Popandopulo K, Avakimyan V, Didigov M, Marinovichkin A. Options for drainage of the purulentnecrotic process in destructive pancreatitis. *Danish Scientific Journal*. 2020; 33(1): 18-23.

6. Gallyamov EA, Agapov MA, Lutsevich OE, Kakotkin VV. Advanced technologies for treatment of infected pancreatic necrosis: Differentiated approach. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(1): 69-78. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2020169-78

7. Klimov AE, Samara M. The role of minimally invasive interventions in the treatment of severe acute pancreatitis. *Journal of New Medical Technologies*. 2020; (3): 17-19. (In Russ.). doi: 10.24411/2075-4094-2020-16636

8. Revishvili ASH, Kriger AG, Vishnevskiy VA, Smirnov AV, Berelavichus SV, Gorin DS, et al. Current issues in pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018; (9): 5-14. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia20180915

9. Styazhkina SN, Kiryanov NA, Mikhailov AYU, Vasiliev AD, Zhuikova AA, Akimov AA. Pathomorphological changes in acute experimental pancreatitis and methods of their correction and prevention. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020; 180(8): 103-106. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-103-106

10. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2019; 7(9): 1006-1020. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006

11. *Pancreatitis: Diagnosis and management. Full guideline*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.

12. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22(6): 405-432. doi: 10.1002/jhbp.259
13. Kubyshkin VA, Zatevakhin II, Bagnenko SF, Blagovestnov DA, Vishnevsky VA, Galperin EI, et al. *Acute pancreatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Surgeons. Associations of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries.* Moscow; 2019. (In Russ.).
14. Baranov AYU, Kidalov VN. *Cold treatment. Cryomedicine.* Saint Petersburg: Anton; 1999. (In Russ.).
15. Chzhao AV, Ionkin DA, Stepanova YuA, Shurakova AB. Cryodestruction of pancreatic malignancy. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2016; 3(1): 4-17. (In Russ.).
16. Kungurtsev SV, Gazizov NG. Cryosurgical equipment. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2014; (1): 16-22. (In Russ.).
17. Igolkina LA, Maskin SS, Aleksandrov VV. Application of cryosurgical technology in the treatment of acute pancreatitis. In: Revishvili ASH, Chzhao AV, Ionkin DA (eds). *Cryosurgery.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 284-309. (In Russ.).
18. Chen XL, Ma Y, Wan Y, Duan LG. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: The comparison of 2 different techniques of cryosurgery. *Pancreas.* 2010; 39(1): 92-96. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bdd41a
19. Ionkin DA, Chzhao AV. Prospects of development of cryosurgery malignant lesions of the liver and pancreas. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2016; (2): 5-16. (In Russ.).
20. Buyanov VM, Stupin IV, Abdullaev IA. Treatment of experimental pancreatic necrosis by occlusion of pancreatic ducts and cryodestruction of necrotic foci. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1989; 142(6): 28-31. (In Russ.).
21. Ionkin DA, Stepanova YuA, Shurakova AB, Chzhao AV. Technical details and results of cryoablation in pancreatic cancer. *Klinicheskaya khirurgiya.* 2016; 3(27): 24-35. (In Russ.).
22. Maskin SS, Igolkina LA, Aleksandrov VV, Petrenko SA, Klyachin VA. High-tech cryosurgical techniques in the treatment of infected forms of pancreatic necrosis. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2015; (4): 16-19. (In Russ.).
23. Shugaev AI, Khisamutdinov AA, Gera IN. Cryosurgery of the pancreas in the fight against endogenous intoxication. *Efferentnaya terapiya.* 1999; (2): 21-23. (In Russ.).
24. Kubyshkin VA, Ionkin DA, Kungurtsev SV, Chzhao AV. History of cryosurgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015; (5): 62-74. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2015562-74
25. Merzlikin NV, Komkova TB, Tskhay VF, Salo VN, Navasardyan VG, Noroeva TA, et al. The history of the development of cryosurgery in Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(3): 175-182. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-175-182
26. Igolkina LA, Maskin SS, Aleksandrov VV, Petrenko SA, Pavlov AA. The effectiveness of local cryotherapy in the treatment of pancreatic necrosis. *Refrigeration Science and Technology: 3rd IIR Conference on Cold Applications in Life Sciences – Cryotherapy and Cryopreservation, Proceedings.* 2018: 39-41.
27. Zatevakhin II, Tsitsiashvili MSh, Girshin GS. Cryodestruction in the surgical treatment of extensive hemorrhagic pancreatic necrosis. *Klinicheskaya khirurgiya.* 1990; (11): 28-29. (In Russ.).
28. Avtandilov GG. *Medical morphometry.* Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ.).
29. Schneider VE. Experimental substantiation of treatment of pancreatic injury using ultra-low temperatures. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2008; (7): 45-49. (In Russ.).
30. Makhnev AV, Musin VM, Molokova OA, Schneider VE, Sozonov AI. Dynamics of pathomorphological changes in pancreatic tissues in the treatment of open pancreatic injury using ultra-low temperatures in the experiment. *Medical Science and Education of Ural.* 2005; (1): 74-76. (In Russ.).

Сведения об авторах

Маскин Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Александров Василий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Петренко Сергей Анатольевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: petrenko87-23@yandex.ru

Иголкина Любовь Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: igolkinal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1409-6165>

Information about the authors

Sergey S. Maskin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Vasily V. Aleksandrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Sergey A. Petrenko – Postgraduate at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: petrenko87-23@yandex.ru

Lyubov A. Igolkina – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: igolkinal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1409-6165>

Вклад авторов

Маскин С.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Александров В.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Петренко С.А. – сбор и обработка материала.

Иголкина Л.А. – сбор и обработка материала.