

УДК 616-002.1-06:616.37]-092

*Н.А. Клименко, Е.А. Руднева\*, О.А. Омельченко\*, Е.Ю. Литвиненко\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **РЕАКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ В ОРГАНИЗМЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

На модели острого воспаления у крыс показано, что в организме в исследованные сроки (7-е – 28-е сутки) функциональная активность поджелудочной железы прогрессивно снижается. Угнетается белково-синтетическая активность клеток. Развиваются атрофические явления, выражающиеся в снижении плотности расположения островков Лангерганса в железе, количества эндокриноцитов в островках. Происходит избыточное развитие соединительной ткани в междольковых отделах железы и внутри долек, склероз стенок сосудов с сужением просвета последних. В относительно ранние сроки (7-е – 14-е сутки) наблюдаются компенсаторные реакции железы в виде временного увеличения средней площади островков, гиперплазии капиллярного русла железы.

**Ключевые слова:** острое воспаление, поджелудочная железа, морфофункциональное состояние, морфометрия.

Вопрос о влиянии на организм воспалительных процессов представляет большой интерес, поскольку частота этих процессов возрастает с каждым годом прежде всего из-за ухудшения экологической ситуации и изменения реактивности организма. В этих условиях снижается резистентность организма к инфекции и другим вредным агентам, способность к элиминации их физиологическим путём, возникает повреждение и воспаление. В свою очередь, перенесённые и сопутствующие воспалительные заболевания усугубляют нарушения реактивности и, таким образом, имеют существенное значение в этиологии и патогенезе других заболеваний. Кроме того, в настоящее время пристальное внимание исследователей привлекают общие, или системные, проявления воспаления, которые обозначаются как реакции острой фазы или синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [1–3].

Данные литературы о влиянии воспаления на организм и о системных проявлениях

воспаления в основном касаются реакций нервной, эндокринной (главным образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) и иммунной систем, костного мозга, печени. Значительно меньше изучены реакции других органов на воспаление, в частности поджелудочной железы. Представления о них ограничиваются в основном классическими знаниями о том, что инсулин является провоспалительным гормоном, а глюкагон – противовоспалительным. К настоящему времени также известно, что, кроме регуляции углеводного обмена, эти гормоны могут влиять на воспаление непосредственно – через регуляцию функций «клеток воспаления», связываясь со специфическими рецепторами на их поверхности [4–8].

Целью данного исследования было изучение морфофункционального состояния поджелудочной железы при развитии в организме острого воспаления.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления было острое

© Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко, Е.Ю. Литвиненко, 2013

инфекционное воспаление, вызванное введением в область бедра суточной культуры *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, в дозе 2 млрд микробных тел в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [9]. Исследования проводили в динамике, в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки после воспроизведения воспаления. Контролем служили интактные животные.

Для гистологического исследования ткани поджелудочной железы готовили парафиновые срезы толщиной  $4-5 \cdot 10^{-6}$  м и окрашивали их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизон. При микроскопическом исследовании определяли характер строения железы, наличие или отсутствие кровоизлияний, очагов некроза, склеротических изменений, состояние микроциркуляторного русла, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, её характер. Для определения уровня белково-синтетической активности клеток поджелудочной железы оценивали содержание рибонуклеопротеидов (РНП) в цитоплазме и дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) в ядрах, измеряя методом цитофотометрии оптическую плотность на срезах, обработанных гистохимическими методами по Фельгену–Россенбеку на ДНП (контроль – гидролиз с HCl) и Браше на РНП (контроль с кристаллической рибонуклеазой). Препараты изучали на микроскопе «Olympus VХ-41» (Япония) с последующей обработкой с использованием программы [10].

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при воспалении мягких тканей бедра достоверно увеличивается масса поджелудочной железы – на 5-е – 21-е сутки с максимумом на 10-е сутки, когда она больше контроля в 1,66 раза (табл. 1). На 28-е сутки показатель не отличается достоверно от контроля. Наблюдается также тенденция к увеличению размеров поджелудочной железы с аналогичной динамикой.

При микроскопическом исследовании отличительные морфологические и морфометрические изменения, характеризующие функцию поджелудочной железы, обнаружены в сроки 7, 14 и 28 суток.

При изучении показателей белково-синтетической активности эндокриноцитов экзокринной части поджелудочной железы установлено, что оптическая плотность ядер при

Таблица 1. Органометрические показатели поджелудочной железы в динамике острого воспаления мягких тканей бедра у крыс ( $M \pm m$ )

| Срок исследования | Масса, $кг \cdot 10^{-3}$ | Размеры, $м \cdot 10^{-3}$ |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| Контроль          | 9,5±0,30                  | 3,2×4,5×2,1                |
| 6 ч               | 8,9±0,84                  | 3,1×4,1×2,3                |
| 1-е сутки         | 10,6±1,32                 | 3,8×3,9×2,6                |
| 2-е               | 10,1±1,64                 | 2,8 3,9 2,7                |
| 3-и               | 11,4±0,77                 | 4,4×4,3×2,9                |
| 5-е               | 12,0±1,21*                | 4,6×4,3×3,3                |
| 7-е               | 12,7±0,36*                | 5,4×4,8×3,2                |
| 10-е              | 15,8±1,84*                | 5,9×3,3×2,9                |
| 14-е              | 14,7±0,44*                | 4,80×3,4×2,6               |
| 21-е              | 13,5±1,02*                | 4,0×3,9×2,2                |
| 28-е              | 8,6±0,26                  | 2,8×3,2×1,6                |

Примечание. \* $p < 0,05$ ; достоверно относительно контроля.

Здесь и в табл. 2.

реакции на ДНП на 14-е и 28-е сутки выше, чем в контроле (табл. 2). В цитоплазме клеток показатель плотности при определении РНП в эти же сроки также больше, чем в контроле. Микроскопическое исследование выявило заметное уплотнение ядер клеток, что свидетельствует о конденсации хроматина и снижении функции ядра. Повышенное содержание РНП в цитоплазме клеток, преимущественно вокруг ядра, по-видимому, отражает выход хроматина из ядер клеток, в том числе за счёт перераспределения. Всё это свидетельствует о снижении белково-синтетической активности клеток.

Плотность расположения островков Лангерганса снижается на 7-е, 14-е и 28-е сутки, площадь островков повышается на 7-е и 14-е сутки, количество эндокриноцитов, которые, как известно, представлены преимущественно  $\beta$ -клетками, в островках уменьшается на 14-е и 28-е сутки. Это может быть обусловлено отёком, атрофией ткани, развитием соединительной ткани, компенсаторными реакциями железы.

Содержание ДНП в ядрах  $\beta$ -клеток снижается на 7-е и 14-е сутки, содержание РНП в цитоплазме этих клеток также уменьшается на 14-е и 28-е сутки, что свидетельствует о снижении их белково-синтетической активности. В  $\beta$ -клетках содержание ДНП увеличивается на 14-е и 28-е сутки, а содержание

Таблица 2. Морфологические и морфометрические изменения поджелудочной железы (ПЖ) при воспалении в мягких тканях бедра у крыс ( $M \pm m$ )

| Показатель  | Сроки исследования, сутки |               |               |               |
|---|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|   | контроль                  | 7-е           | 14-е          | 28-е          |
| Содержание ДНП в ядрах эндокриноцитов экзокринной части ПЖ, усл. ед.          | 0,883±0,026               | 0,892±0,027   | 0,989±0,031*  | 0,998±0,032*  |
| Содержание РНП в цитоплазме эндокриноцитов экзокринной части ПЖ, усл. ед.     | 0,689±0,0206              | 0,670±0,020   | 0,534±0,016*  | 0,464±0,014*  |
| Плотность расположения островков Лангерганса, $1,6 \cdot 10^{-6} \text{ м}^2$ | 4,470±0,134               | 3,570±0,107*  | 2,680±0,080*  | 2,440±0,073*  |
| Площадь островков Лангерганса, $\text{м}^2 \cdot 10^{-9}$                     | 6,760±0,203               | 10,770±0,323* | 9,670±0,290*  | 6,240±0,187   |
| Количество эндокриноцитов в островках   | 68,170±2,050              | 67,190±2,010  | 58,210±1,750* | 46,120±1,380* |
| Содержание ДНП в ядрах $\beta$ -клеток, усл. ед.                              | 1,189±0,042               | 0,894±0,034*  | 0,912±0,028*  | 0,974±0,066   |
| Содержание РНП в цитоплазме $\beta$ -клеток, усл. ед.                         | 0,748±0,022               | 0,712±0,021   | 0,584±0,018*  | 0,492±0,015*  |
| Содержание ДНП в ядрах $\alpha$ -клеток, усл. ед.                             | 0,848±0,025               | 0,887±0,027   | 0,954±0,030*  | 0,998±0,029*  |
| Содержание РНП в цитоплазме $\alpha$ -клеток, усл. ед.                        | 0,705±0,021               | 0,618±0,017*  | 0,512±0,015*  | 0,489±0,015*  |

РНП уменьшается на 7-е, 14-е и 28-е сутки, что также указывает на снижение их белково-синтетической активности.

Кроме того, при микроскопическом исследовании на 7-е сутки тяжёлые, разделяющие железу на дольки и фуксинофильно окрашивающиеся по ван Гизон, несколько утолщены; сосуды, располагающиеся между дольками, – с умеренно утолщёнными стенками, что обусловлено отёком либо появлением в стенке сосудов нежных волокон соединительной ткани (рис. 1). Вокруг протоков имеется лёгкая лимфогистиоцитарная инфильтрация.

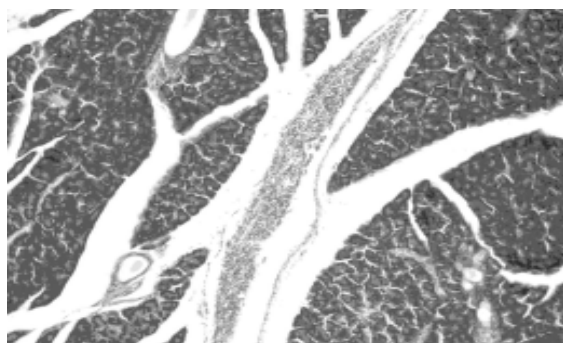


Рис. 1. Выраженный отёк между дольками поджелудочной железы. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$

Ядро эндокриноцитов содержит более компактный эухроматин, нежели ядро контрольной группы. Цитоплазма клеток более эозинофильна, диффузно мелкозерниста. Иногда встречаются эндокриноциты с мелкими округлыми светлыми вакуолями.

Кровеносные капилляры между ацинусами очагово паретически расширены и свободны от содержимого. Вокруг них имеются нежные ретикулярные волокна.

В островках Лангерганса просветы кровеносных капилляров также расширены, очагово выполнены эритроцитами.  $\beta$ -клетки при окраске по Маллори имеют выраженную зернистость и светлое крупноватое ядро, с эухроматином.

При исследовании стромального компонента отмечено, что меж- и внутридольковые кровеносные сосуды утолщены, набухшие, отёчны, с умеренно суженным просветом и невыраженным полнокровием. Имеются сосуды, свободные от содержимого. Кроме того, обнаруживаются мелкие клубки капилляров. Междольковая и внутридольковая соединительная ткань более развита и локализуется преимущественно вокруг выводных протоков и периваскулярно (рис. 2).

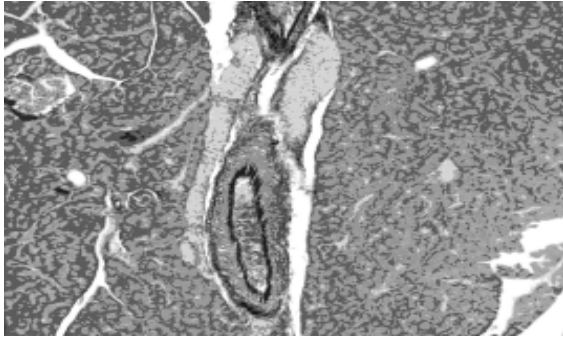


Рис. 2. Наличие между дольками и ацинусами соединительной ткани.  
Окраска по ван Гизон,  $\times 100$

При макроскопическом исследовании поджелудочной железы на 14-е сутки капсула железы очагово утолщена, склерозирована. Под ней видна мелко- и среднедольчатая структура. На разрезе ткань органа сероватого цвета с мелкими точечными кровоизлияниями и линейными структурами, представленными соединительной тканью.

Микроскопическое исследование показало наличие утолщённых фуксинофильных тяжей, которые разделяют железу на дольки, с заключенными в них склерозированными сосудами. Местами дольки замещены очагами соединительной ткани. Протоки частично склерозированы, вокруг них имеется не только лимфогистиоцитарная инфильтрация, но и обширные поля соединительной ткани, интенсивно окрашенной по ван Гизон в красный цвет. Так же, как и на 7-е сутки, ядро эндокриноцитов содержит более компактный эухроматин, нежели в контроле, цитоплазма клеток более эозинофильна, мелкозерниста, встречаются эндокриноциты с мелкими округлыми светлыми вакуолями. Кровеносные капилляры между ацинусами большей частью паретически расширены и свободны от содержимого. Вокруг них встречаются очаги соединительной ткани.

Островки Лангерганса частью мелкие, имеют округлую или более вытянутую форму. В то же время встречаются более крупные островки, выявляется умеренный полиморфизм (рис. 3). Это объясняет увеличение средней площади островков.

В островках Лангерганса просветы капилляров большей частью расширены, выполнены эритроцитами.  $\beta$ -клетки при окраске по Маллори обнаруживают довольно выра-

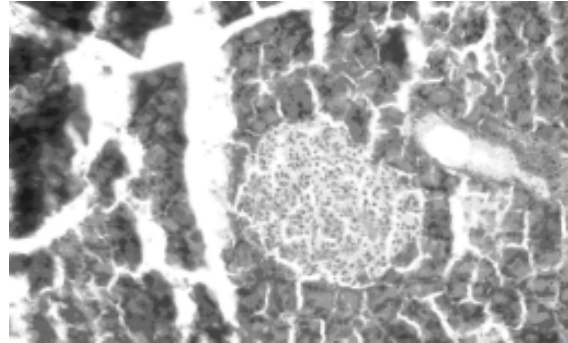


Рис. 3. Крупные островки Лангерганса.  
Окраска гематоксилин-эозином,  
 $\times 200$

женную зернистость цитоплазмы и неравномерно окрашенное хроматином крупноватое ядро. Встречаются клетки с довольно плотным ядром, интенсивно окрашенным.

При исследовании стромального компонента обнаружено, что меж- и внутридольковые кровеносные сосуды утолщены, склерозированы, с суженным просветом и неравномерно выраженным полнокровием. Единичные сосуды свободны от содержимого. Меж- и внутридольковая соединительная ткань избыточно развита и локализуется как вокруг выводных протоков, так и периваскулярно.

При макроскопическом изучении поджелудочной железы на 28-е сутки эксперимента обнаружено, что её капсула утолщена, склерозирована. Под ней видна крупнодольчатая структура. На разрезе ткань органа сероватого цвета с массивными очагами, представленными соединительной тканью.

При микроскопическом исследовании обнаруживаются массивные фуксинофильные при окраске по ван Гизон участки, которые замещают частично паренхиму железы. Изредка просматриваются сосуды с утолщёнными, склерозированными стенками. Обширные поля соединительной ткани замещают дольки. Стенки протоков также склерозированы, вокруг протоков встречаются кое-где лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также обширные поля соединительной ткани, интенсивно окрашенной по ван Гизон в красный цвет (рис. 4).

Ацинусы большей частью замещены грубой волокнистой соединительной тканью, интенсивно окрашенной по ван Гизон в красный цвет. Ядро эндокриноцитов содержит

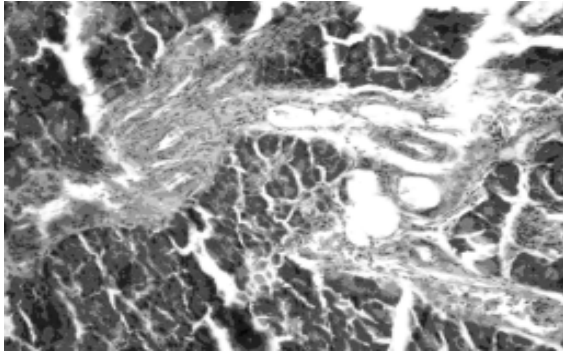


Рис. 4. Утолщение стенок междольковых протоков поджелудочной железы, паретическое расширение сосудов. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

более компактный эухроматин, чем в контроле. В данном сроке исследования усилен феномен маргинации хроматина ядер эндокриноцитов. Цитоплазма клеток также эозинофильна, зерниста. Имеется большее количество эндокриноцитов с вакуолями цитоплазмы. Кровеносные капилляры между ацинусами паретически расширены и свободны от содержимого, с облитерированными просветами. Вокруг них – очаги соединительной ткани.

Как уже отмечалось, плотность расположения островков Лангерганса на 28-е сутки исследования наименьшая. Островки мелкие, имеют округлую форму (рис. 5). Соответ-

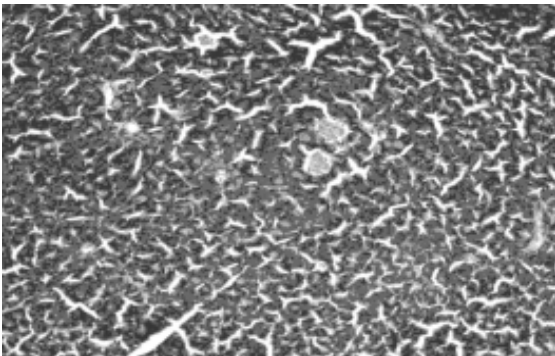


Рис. 5. Единичные, редко расположенные островки Лангерганса. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$

венно средняя площадь островков не только возвращается к контрольной, но и имеет тенденцию к снижению по сравнению с ней (табл. 2).

В островках Лангерганса просветы капилляров большей частью расширены, выполнены эритроцитами. При окраске по Маллори

$\beta$ -клетки обнаруживают довольно выраженную зернистость цитоплазмы и интенсивно окрашенное хроматином крупноватое ядро.

Исследование стромального компонента показало резкое утолщение стенок меж- и внутридольковых кровеносных сосудов с сужением просветов последних и неравномерно выраженным полнокровием. Меж- и внутридольковая соединительная ткань избыточно развита и локализуется как вокруг выводных протоков, так и периваскулярно.

Таким образом, на 7-е сутки воспаления белково-синтетическая активность эндокриноцитов экзокринной части железы не отличается от таковой в контроле, а  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток – снижается. Уменьшается плотность расположения островков Лангерганса, в то же время увеличивается средняя их площадь. Обнаруживается тенденция к гиперплазии капиллярного русла в виде вновь образованных в меж- и внутридольковой соединительной ткани мелких капиллярных петель. На 14-е сутки белково-синтетическая активность экзокринной части снижается, а эндокринной ( $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток) – уменьшается ещё больше, чем на 7-е сутки. При этом больше угнетается белково-синтетическая активность  $\beta$ -клеток, чем  $\alpha$ -клеток. Плотность расположения островков Лангерганса снижается ещё больше, чем на 7-е сутки. Уменьшается количество эндокриноцитов в островках. Площадь островков остаётся повышенной, но несколько меньше, чем на 7-е сутки. По-прежнему обнаруживаются явления гиперплазии капиллярного русла в виде вновь образованных в меж- и внутридольковой соединительной ткани мелких капиллярных петель. Указанное, вероятно, обусловлено воздействием на организм, в том числе на поджелудочную железу, гипоксии, в свою очередь вызванной интоксикацией, и одновременным развитием компенсаторных реакций в железе на гипоксию. Оно также отражает вовлечение поджелудочной железы в общую реакцию организма на воспаление. При этом, по крайней мере на данном этапе острого воспаления, поджелудочная железа угнетается. По-видимому, повышенная выработка противовоспалительных, катаболических, контринсулярных гормонов приводит к снижению выработки провоспалительного, анаболического гормона инсулина. Контринсулярным гормоном является также глюкагон. Как указывалось, белково-синте-

тическая активность  $\alpha$ -клеток страдает меньше, чем  $\beta$ -клеток.

На 28-е сутки угнетение белково-синтетической активности клеток как экзокринной части железы, так и эндокринной ( $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток) нарастает. Плотность расположения островков Лангерганса и количество эндокриноцитов в островках снижаются ещё больше. При этом площадь островков возвращается к исходной, то есть уменьшается по сравнению с 7-ми – 14-ми сутками. Это свидетельствует о снижении функциональной активности эндокринной части поджелудочной железы. Отмечается избыточное развитие соединительной ткани в междольковых отделах железы и внутри долек, склероз стенок сосудов с сужением просвета последних, который, по-видимому, усиливает нарушение кровообращения в поджелудочной железе, что, в свою очередь, потенцирует гипоксию органа.

#### Список литературы

1. *Bone R.C.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // *Chest*. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
2. The systemic inflammatory response syndrome induces functional changes and relative hyporesponsiveness in neutrophils / Y.L. Fung, J.F. Fraser, P. Wood [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 542–549.
3. *Thoeni R.F.* The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment / R.F. Thoeni // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262, № 3. – P. 751–764.
4. *Bhatia M.* Acute pancreatitis as a model of SIRS / M. Bhatia // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 2042–2050.
5. Severe acute pancreatitis. Clinical forms of different gravity / V. Neri, A. Ambrosi, A. Fersini [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 47–53.
6. *Полякова О.В.* Патологічна анатомія підшлункової залози плодів та новонароджених від матерів з анемією : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Полякова; Харк. держ. мед. ун-т. – Харків, 2006. – 20 с.
7. Клиническая эндокринология: Руководство (3-е изд.) / под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.
8. Решение проблемы большой железы / Л. Паршенков, А. Охлобыстин, Н.И. Капранов, В. Ивашкин // *Фармацевт. вестник*. – 2002. – № 7. – С. 246.
9. *Чернух А.М.* Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
10. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – С. 144–155.

**М.О. Клименко, О.О. Рудисва, О.О. Омельченко, О.Ю. Литвиненко**

#### РЕАКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РОЗВИТКУ В ОРГАНІЗМІ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ

На моделі гострого запалення у щурів показано, що в організмі у досліджувальні строки (7-ма–28-ма доба) функціональна активність підшлункової залози прогресивно знижується.

Пригнічується білково-синтетична активність клітин. Розвиваються атрофічні явища, які виявляються у зниженні щільності розміщення острівців Лангерганса у залозі, кількості ендокриноцитів у острівках. Відбуваються надмірний розвиток сполучної тканини у міжчасткових відділах залози та всередині часток, склероз стінок судин зі звуженням отвору останніх. У відносно ранні строки (7-ма–14-та доба) спостерігаються компенсаторні реакції залози у вигляді тимчасового збільшення середньої площі острівків, гіперплазії капілярного русла залози.

**Ключові слова:** *гостре запалення, підшлункова залоза, морфофункціональний стан, морфометрія.*

**N.A. Klimenko, E.A. Rudnieva, O.A. Omelchenko, E.Yu. Litvinenko**

**PANCREAS REACTIONS TO ACUTE INFLAMMATION IN THE BODY**

Studies in acute inflammation model in rats show that functional activity of the pancreas in the body decreases progressively during the timeframes under investigation (7–28 days). Cells protein-synthesis activity is decreased. Atrophic signs develop, which are shown as decreased density of Langerhans islands within the gland and lower count of endocrynic cells within the islands. One can see excessive development of connecting tissue in interlobular parts of the gland and within the lobules, as well as sclerosis of vessels walls with lumen narrowing. Relatively short-term effects include compensatory reactions of the gland, shown as temporary increase of mean area of the islands and hyperplasia of gland's capillary network.

**Key words:** *acute inflammation, pancreas, morphofunctional state, morphometry.*

*Поступила 27.09.13*