

УДК 616-002.2-06:616.37]-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 ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

На модели карагиненового вторично хронического воспаления в области бедра у крыс показано, что на 7-е сутки воспаления белково-синтетическая активность эндокриноцитов экзокринной части железы снижена, а на 14-е – 28-е сутки повышена. Плотность островков Лангерганса и их площадь значительно снижены во все сроки, также уменьшено количество  $\beta$ -клеток в островках, но активность  $\beta$ -клеток увеличена во все сроки исследования. Происходит избыточное развитие соединительной ткани в междольковых отделах железы и внутри долек, склероз стенок сосудов с сужением просвета последних. Результаты свидетельствуют о том, что реакции поджелудочной железы являются одними из общих проявлений воспаления и что в динамике вторично хронического воспаления они являются фазными.

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

Вопрос о влиянии на организм хронических воспалительных процессов представляет большой интерес, поскольку их частота с каждым годом возрастает, что обусловлено прежде всего хроническим стрессом (высокие уровни эндогенных катехоламинов, глюкокортикоидов, снижение содержания эндорфинов), алиментарным и эндогенным дефицитом белка, а также хроническими интоксикациями. В этих неблагоприятных условиях ухудшаются функции клеток-эффекторов воспаления, их взаимодействие с клетками поврежденной ткани и иммунной системы [1]. В результате острые воспалительные процессы, которые сами по себе усугубляют нарушения реактивности, часто переходят в хроническое воспаление [2, 3].

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) [4–6].

Данные литературы о влиянии воспаления на организм и о системных проявлениях воспаления в основном касаются реакций нерв-

ной, эндокринной (главным образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой), иммунной систем, костного мозга, печени. Значительно меньше изучены реакции других органов на воспаление, в частности поджелудочной железы.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния поджелудочной железы при развитии в организме вторично хронического воспаления.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Моделью воспаления явилось вторично хроническое карагиненовое асептическое воспаление, вызванное подкожным введением в область бедра 10 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7]. 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  $4\text{--}5 \cdot 10^{-6}$  м и окрашивали

© Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко, Е.Ю. Литвиненко, 2014

их гематоксилином-эозином и пикрофуксинном 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 клеток с измерением оптической плотности методом цитофотометрии на срезах и окрашиванием на ДНП по Фельгену–Россенбеку (контроль – гидролиз с HCl) и РНП с помощью реакции Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой). Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» с последующей обработкой согласно [8].

**Результаты и их обсуждение.** При развитии в организме вторично хронического воспаления достоверно увеличивается масса поджелудочной железы на 1-е и 3-и – 10-е сутки с максимумом на 5-е сутки. На 2-е и 28-е сутки она достоверно снижается (табл. 1). Наблюдается также тенденция к

уменьшения, характеризующие функцию железы, обнаружены в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки.

При изучении показателей белково-синтетической активности эндокриноцитов экзокринной части поджелудочной железы установлено, что оптическая плотность ядер при реакции на ДНП во все сроки (7-е, 14-е и 28-е сутки) выше контрольной с максимумом на 14-е сутки (табл. 2). В цитоплазме клеток показатель плотности ядер при определении РНП на 7-е сутки также больше, чем в контроле, а затем достоверно снижается на 14-е и 28-е сутки. Выявлено заметное уплотнение ядер клеток, что свидетельствует о конденсации хроматина и усилении функции ядра. Повышенное содержание РНП в цитоплазме клеток, преимущественно вокруг ядра, на 7-е сутки, по-видимому, отражает выход хроматина из ядер клеток, в том числе за счёт перераспределения. Затем происходит снижение выхода хроматина, содержащего РНП, на 14-е и 28-е сутки. Это свидетельствует о снижении белково-синтетической активности клеток в ранние сроки воспаления, а затем о её повышении в более поздние сроки.

Плотность расположения островков Лангерганса динамично снижается на 7-е, 14-е и 28-е сутки. Также значительно уменьшается

Таблица 1. Органометрические показатели поджелудочной железы при развитии вторично хронического воспаления у крыс

Срок исследования	Масса, кг·10 <sup>-3</sup>	Размеры, м·10 <sup>-3</sup>
Контроль	9,50±0,30	3,2х4,5х2,1
6 ч	9,30±0,32	3,0х4,9х2,3
1-е сут	10,70±0,58*	4,2х4,1х2,6
2-е сут	8,50±0,25*	3,3х4,0х2,2
3-и сут	11,20±0,68*	3,6х4,3х2,6
5-е сут	12,00±0,74*	3,9х4,5х2,9
7-е сут	11,80±0,35*	3,8х4,6х2,8
10-е сут	11,30±0,27*	3,9х4,1х2,9
14-е сут	10,60±0,32	3,6х4,3х2,4
21-е сут	10,90±0,34	3,3х4,0х1,8
28-е сут	7,80±0,24*	2,1х3,0х1,2

Примечание. \* p<0,05; достоверно относительно контроля. Здесь и в табл. 2

увеличению размеров поджелудочной железы со сходной динамикой. Всё это может быть обусловлено отёком поджелудочной железы, полнокровием, возрастанием морфофункциональной активности.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы отличительные морфологические и морфометрические изме-

нения, характеризующие функцию железы, обнаружены в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки. Количество эндокриноцитов, которые, как известно, представлены преимущественно β-клетками, в островках достоверно уменьшается во все сроки. Это может быть обусловлено отёком, атрофией ткани, развитием соединительной ткани, компенсаторными реакциями железы.

Таблиця 2. Морфологічні та морфометричні зміни підшлудочної залози (ПЗ) в динаміці вторично хронічного запалення

Показатель	Сроки дослідження, сутки			
	контроль	7-е	14-е	28-е
Содержание ДНП в ядрах эндокриноцитов экзокринной части ПЗ, усл. ед.	0,883±0,026	1,286±0,038*	1,995±0,060*	1,021±0,031*
Содержание РНП в цитоплазме эндокриноцитов экзокринной части ПЗ, усл. ед.	0,689±0,0206	0,784±0,024*	0,489±0,015*	0,387±0,012*
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	7,890±0,710	2,680±0,080*	1,960±0,059*
Количество эндокриноцитов в островках	68,17±2,05	54,12±1,62*	58,16±1,53*	52,12±1,24*
Содержание ДНП в ядрах $\beta$ -клеток, усл. ед.	1,189±0,042	1,286±0,038*	1,286±0,038*	1,364±0,048*
Содержание РНП в цитоплазме $\beta$ -клеток, усл. ед.	0,748±0,022	0,884±0,024*	0,661±0,023*	0,599±0,018*
Содержание ДНП в ядрах $\alpha$ -клеток, усл. ед.	0,848±0,025	0,738±0,026	0,964±0,034*	0,995±0,031*
Содержание РНП в цитоплазме $\alpha$ -клеток, усл. ед.	0,705±0,021	0,828±0,025*	0,644±0,023*	0,744±0,022

Кровеносные капилляры между ацинусами очагово паретически расширены и свободны от содержимого. Имеются нежные ретикулярные волокна на 7-е сутки (рис. 1). При

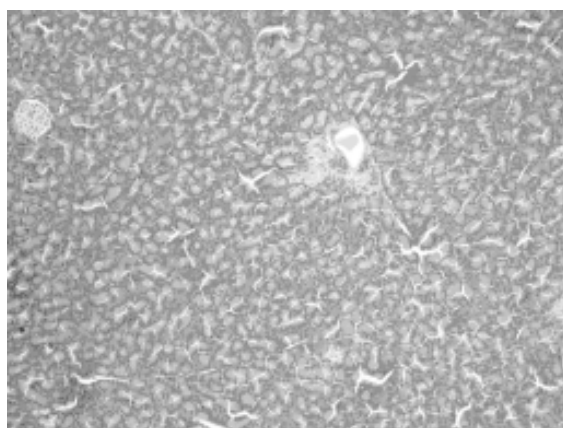


Рис. 1. Паретическое расширение капилляров между ацинусами.

Мелкие одиночные островки Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

микроскопическом исследовании на 28-е сутки обнаруживаются массивные фуксинофильно окрашенные по ван Гизон участки, которые замещают частично паренхиму железы. Изредка просматриваются сосуды с утолщёнными, склерозированными стенками. Обширные поля соединительной ткани за-

мещают дольки. Стенки протоков также склерозированы, вокруг них отмечаются кое-где лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также обширные поля соединительной ткани, ин-

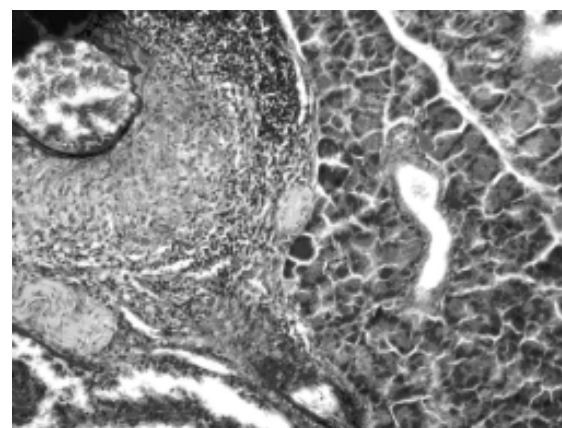


Рис. 2. Склероз стенок протоков.

Массивная лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов и протоков. Окраска по ван Гизон,  $\times 200$

тensively окрашенной по ван Гизон в красный цвет (рис. 2).

В островках Лангерганса между  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетками располагаются кровеносные капилляры. Просветы последних также расширены, очагово выполнены эритроцитами. Гистохимические исследования оптической

плотности  $\beta$ -клеток на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции клеток во все сроки. Содержание РНП в цитоплазме повышается на 7-е сутки, что, по-видимому, свидетельствует о компенсаторном повышении функции  $\beta$ -клеток, а затем достоверно снижается на 14-е и 28-е сутки, что указывает на замедление выхода хроматина из ядра.

Гистохимические исследования оптической плотности  $\alpha$ -клеток на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции  $\alpha$ -клеток на 14-е и 28-е сутки. Содержание РНП в цитоплазме достоверно повышается на 7-е сутки и снижается на 14-е сутки, что свидетельствует о выходе хроматина в ранние сроки, а затем о замедлении его выхода и, соответственно, снижении активности клеток.

При исследовании стромального компонента следует отметить, что меж- и внутридольковые кровеносные сосуды утолщены, набухшие, отёчны, с умеренно суженным просветом и неравномерно выраженным полнокровием. Встречаются сосуды, свободные от содержимого. Меж- и внутридольковая соединительная ткань более развита и локализуется, местами избыточно, преимущественно вокруг выводных протоков и периваскулярно (рис. 3).

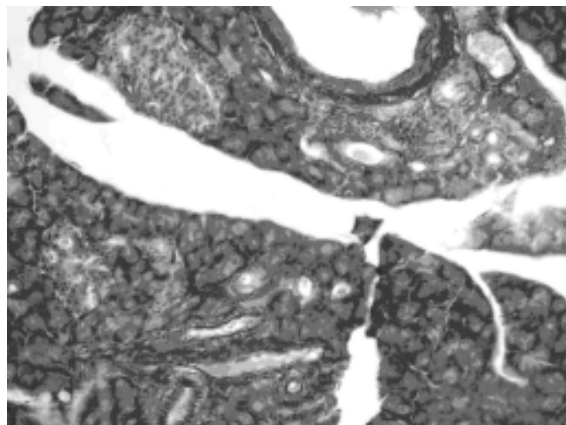


Рис. 3. Избыточно развитая соединительная ткань вокруг протоков и сосудов. Окраска по ван Гизон,  $\times 200$

Таким образом, на 7-е сутки воспаления белково-синтетическая активность эндокриноцитов экзокринной части железы снижается, а затем (на 14-е – 28-е сутки) повышается. Плотность островков Лангерганса и их площадь значительно снижаются во все сроки.

### Список литературы

1. *Маянский Д.Н.* Проблемы хронического воспаления в современной патофизиологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 51–55.

ки, также уменьшается количество  $\beta$ -клеток в островках, но активность  $\beta$ -клеток увеличена во все сроки исследования.

В целом поджелудочная железа вовлекается в общую реакцию организма при вторично хроническом воспалении. Происходят фазные изменения функциональной активности железы, что, вероятно, обусловлено фазностью клеточно-тканевых реакций в очаге, костном мозге, иммунной системе при хроническом воспалении. Повышение функциональной активности железы сменяется её снижением, и наоборот, или же одновременно наблюдаются явления активации и торможения функции железы, что, по-видимому, объясняется формированием хронического воспаления и тем, что хроническое воспаление является патогенным фактором. Гормоны поджелудочной железы, несомненно, являются важными для реализации воспаления, регуляции функций клеток в очаге и вне его, изменений метаболизма, характерных для воспаления, осуществления стресс-реакции, являющейся обязательным компонентом воспаления.

Механизм вовлечения поджелудочной железы в общую реакцию организма при воспалении, по-видимому, является общим для системных проявлений воспаления и состоит во влиянии на органы и ткани цитокинов, высвобождаемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови, таких как ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и т. п., и других медиаторов воспаления. Происходит активация клеток органов и тканей, повышение проницаемости и расширение сосудов с развитием отёка и полнокровия, усиленное образование соединительной ткани, развитие гипоксии и др.

### Выводы

Реакции поджелудочной железы, в частности её эндокринной части и эндокриноцитов экзокринной части, являются одними из общих проявлений воспаления.

Изменения морфофункционального состояния поджелудочной железы в динамике вторично хронического воспаления являются фазными, что, вероятно, обусловлено фазностью клеточно-тканевых реакций, в целом характерной для хронического воспаления.

2. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н.А. Клименко // Эксперим. і клініч. медицина. – 1998. – № 1. – С. 8–14.

3. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.

4. 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.

5. 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.

6. Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment // Radiology. – 2012. – Vol. 262, № 3. – P. 751–764.

7. Обоснование модели хронизирующегося (вторичного хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клініч. медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.

8. 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 ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

На моделі карагіненового вторинно хронічного запалення у стегновій ділянці у щурів виявлено, що на 7-му добу запалення білково-синтетична активність ендокриноцитів екзокринної частини залози знижена, а на 14-ту – 28-му добу підвищена. Щільність острівків Лангерганса та їх площа значно знижені в усі строки, також зменшена кількість β-клітин у острівках, але активність β-клітин збільшена в усі строки дослідження. Відбувається надлишкове розвинення з'єднувальної тканини у міжчасточкових відділах залози та всередині часточок, склероз стінок судин зі звуженням отвору останніх. Результати свідчать про те, що реакції підшлункової залози виявляються одними із загальних проявів запалення і що в динаміці вторинно хронічного запалення вони є фазними.

**Ключові слова:** вторинно-хронічне запалення, підшлункова залоза, морфофункціональний стан, морфометрія.

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

#### **PANCREATIC REACTION IN CASE OF DEVELOPMENT SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION IN THE BODY**

Using model of carrageenan secondary chronic inflammation in the hip area of rats it was shown that at day 7 of inflammation protein-synthetic activity of endocrinocytes of endocrine part of pancreas. Then, at day 14 and day 28 this activity is increased. Density of Langerhans islands and their area are significantly decreased during the whole process. Number of β-cells in the islands is also decreased, but their activity was increased during the whole period of the experiment. Excessive development of connective tissue in interlobular areas of the gland, and inside lobules occurs. Vessels are hardening and narrowing. The results confirm that pancreatic reactions are common signs of the inflammation, and that in the dynamics of chronic inflammation they have phases.

**Key words:** secondary chronic inflammation, pancreas, morphofunctional state, morphometry.

Поступила 04.12.13