

**Д.Ю.Зіненко
І.М.Береговенко**

Міська клінічна лікарня №16
м. Кривий Ріг

Ключові слова: моделі гострого панкреатиту, щури, підшлункова залоза, печінка, мікроциркуляція, гістологічна структура.

Надійшла: 17.04.2008
Прийнята: 03.06.2008

УДК: 616.361-007.272:616.37:616-005

СТАН ПЕЧІНКОВОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЇЇ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи „Аналіз нормального й аномального гістогенезу тканинних компонентів серцево-судинної системи людини та експериментальних тварин” (номер державної реєстрації 0105U007837).

Резюме. Мета дослідження – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку патоморфологічних змін печінки внаслідок ушкодження підшлункової залози з використанням різних моделей експериментального гострого панкреатиту у щурів. Використано різні варіанти 2 моделей: 1) модель з інтраперитонеальним введенням L-аргініну в дозах 3 г/кг, 4 г/кг і 5 г/кг; 2) модель з введенням 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного і 5%-ного розчинів таурохолату натрію в протоку підшлункової залози. Гістологічне дослідження печінки і підшлункової залози проводили через 1, 4, 8, 12, 24, 48 й 72 години після ініціації запалення. В експериментальних моделях гострого панкреатиту відбувається суттєва реакція з боку печінкової мікроциркуляції, яка залежить від характеру патоморфологічних змін у складі підшлункової залози. Така реакція має фазовий характер, що включає: 1) активацію печінкової циркуляції, в першу чергу портального компоненту, на фоні ензимної токсемії з боку підшлункової залози; 2) розвиток запальних, дистрофічних, деструктивних і некротичних змін у печінковій паренхімі поряд з мікроциркуляторними порушеннями на фоні некротичної токсемії з боку підшлункової залози; 3) відновно-адаптаційні або декомпенсаційні процеси у системі мікроциркуляції печінки і печінковій паренхімі в залежності від ступеня панкреатогенної токсемії.

Морфологія.- 2008.- Т.ІІ, №3.- С.39-48.
© Д.Ю.Зіненко, І.М.Береговенко, 2008

Zinenko D.Yu., Beregovenko I.M. Hepatic microcirculation and its role in development of pathological changes of the liver in experimental acute pancreatitis in rats.

Summary. The purpose of the current study was to define the role of the hepatic microcirculation in development of pathomorphological changes of the liver after the damage of pancreas in different rat models of experimental acute pancreatitis. The variants of 2 models were used: 1) model with intraperitoneal injection of L-arginin in dosage 3 g/kg; 4 g/kg and 5 g/kg; 2) model with injection 50 mkl 1%, 2,5% and 5% solutions of sodium taurocholat into pancreatic duct. The histologic research of pancreas and liver were carried out in 1, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours after initiation of inflammation. The visible reaction of hepatic microcirculation in the experimental models of acute pancreatitis was depended on character of pathomorphological changes in pancreas. This reaction demonstrated the phase character including: 1) activation of hepatic circulation, first of all in portal component, against a background of pancreatic enzyme toxemia; 2) development of inflammatory, dystrophic, destructive and necrotic changes in hepatic parenchyme together with microcirculation disorders against a background of pancreatic necrotic toxemia; 3) recovery and adaptation or decompensation processes in microcirculation system of liver and hepatic parenchyme depending on the degree of pancreatogenic toxemia.

Key words: models of acute pancreatitis, rats, pancreas, liver, microcirculation, histological structure.

Вступ

Розвиток гострого панкреатиту не обмежується ізольованим ушкодженням підшлункової залози. Печінкова недостатність зустрічається у кожного четвертого хворого з панкреонекрозом, будучи причиною смерті при гострому панкреатиті в 40% випадків (Кубышкин В. А., Скоропад В. Ю., 1989; Schulz H., Schulz E., 1990; Филин

В.И., Костюченко А.Л., 1994). За даними А.Г.Шумейка (2006), у фазі набряку підшлункової залози функціональна печінкова недостатність спостерігається у 25% пацієнтів, а при панкреонекрозі – у 75% хворих. Печінка виявляється першим органом-мішенню, на який доводиться головний удар панкреатогенної токсемії у вигляді активованих панкреатичних і лізосомальних

ферментів, біологічно активних речовин, токсичних продуктів розпаду паренхіми підшлункової залози при некробіозі і активації калікреїн-кінінової системи (Владимиров Г.В., Сергеевко В.И., 1986; Пенин В.А. и соавт., 1996; Дибиров А.Д. и др., 2000). Така агресія ендотоксинів викликає зміни гістоструктури гепатоцитів, інтенсивності синтезу ДНК в гепатоцитах і їх проліферації, а також вмісту в них глікогену, блокаді метаболізму гепатоцитів вже на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту (Nolan J.P., Leibowitz A., 1980; Акопян Л.А. и соавт., 1994; Можжелин М.Е. и соавт., 2001; Шабанов В.В. и соавт., 2001). Значне місце належить також апоптотичним процесам (Takeyama Y. et al., 2000;

Після створення моделей гострого панкреатиту за допомогою різних речовин, що підсилюють секрецію залози (Lampel M., Kern H.F., 1977; Cosen- Binker L.I. et al., 2003), чинять токсичну (Mizunuma T et al., 1984; Foitzik T. et al., 2000; Jin C., Li J.C., 2003) або місцеву активуючу дію (Aho H.J. et al., 1980; Yang R. et al., 2004), дослідники показали їх дозозалежний ефект. Однією з легко відтворюваних моделей є інтраперитонеальне введення L-аргініну. У дослідженнях різних авторів (Tani S. et al., 1990; Sakagami J. et al., 1996; Tashiro M. et al., 2001; Hegyi P. et al., 2004) встановлено, що використання цієї речовини в дозі 2,5 г/кг викликає запальні й некротичні зміни, що є частково оборотними через 3 доби. Більш суттєві зміни відбуваються при застосуванні доз 4,5 г/кг і 5 г/кг. В експериментах іншого типу в протоку підшлункової залози щурів вводять розчин таурохолата натрію. При цьому також спостерігається розвиток запальних та дегенеративних змін (Aho H.J. et al., 1980; Rakonczay Z.J. et al., 2002; Gulcubuk A. et al., 2005). Першими в цій моделі відбуваються дегенеративні зміни з боку епітелію протоки та паренхіми, що пояснюють детергентною дією введеного розчину. Комплекс порушень, що при цьому розвиваються, відносять до геморагічного панкреатиту (Aho H.J. et al., 1980). Останнім часом ці моделі були розроблені й для мишей (Laakkari J.M. et al., 2007). При цьому був встановлений градієнт виразності патологічних змін від голівки підшлункової залози до хвоста, де порушення були мінімальними.

З'ясовано, що провідна роль у розвитку патоморфологічних змін печінкової паренхіми належить раннім циркуляторним реакціям (Isogai M. et al., 1995), проте й досі відомості про морфологічні й функціональні перебудови системи мікроциркуляції залишаються фрагментарними, а часто й протилежними одне одному. Зокрема, на думку Р.Б.Мумладзе та співавторів (1996), на ранніх стадіях мікрогемодинаміки порушення в печінці представлені зниженням лінійної швидкості кровотоку в капілярах, погіршенням властивостей реології крові унаслідок розвитку

слабко-феномена формених елементів і тромбоцитів в мікросудинах і, кінцево кінцем, розвитком циркуляторної, а потім і циркуляторно-метаболічної гіпоксії з активацією процесів перекисного окислення ліпідів. Навпроти, Ю.С.Винник із співавторами (1997) на підставі даних лазер-доплерівської флоуметрії повідомляють про майже 1,5-разове збільшення інтенсивності кровотоку. Нарешті, у публікації А.Кударі із співавторами (2007) констатовано відсутність будь-яких патоморфологічних змін печінкової паренхіми протягом 240 годин після моделювання гострого панкреатиту, хоча у складі легень, нирок та кишечника автори спостерігали значні ушкодження вже на початкових етапах експерименту.

Отже, питання про реакції системи печінкової мікроциркуляції під час розвитку гострого панкреатиту, а також про їх патогенетичне значення у розвитку патоморфологічних змін печінки у переважній більшості аспектів залишається відкритим.

Мета дослідження – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку патоморфологічних змін печінки внаслідок ушкодження підшлункової залози з використанням різних моделей експериментального гострого панкреатиту.

Матеріали та методи

Статевозрілі щури-самці лінії Wistar (вага 150–200 г) утримувалися при звичайних умовах (вільний доступ до їжі й води, температура повітря 22–24°C). У кожній експериментальній групі нараховувалось 5 тварин. Використовували дві моделі: L-аргінінову модель панкреатиту, що дає найбільш швидкий і стабільний результат, та модель із введенням 50 мкл розчину таурохолату натрію в протоку підшлункової залози.

У першій моделі після нічного голодування щурам одноразово інтраперитонеально вводили розчин L-аргініну в дозах 3 г/кг 4 г/кг і 5 г/кг у 0,2 мл фізіологічного розчину в ліву нижню частину черевної порожнини. Для контрольних тварин використовували відповідний об'єм фізіологічного розчину. Експеримент виконувався згідно з рекомендаціями С.Н.Кубіш з співавторами (2006). Тварин мертвили за допомогою ефірного наркозу через 1, 4, 8, 12, 24, 48 та 72 години після ін'єкції. Після цього виконували декапітацію для взяття крові з метою визначення активності амілази крові. Експеримент відповідав вимогам Закону України №3447-І від 21.02.06 р. „Про захист тварин від жорстокого поводження.” Тканину підшлункової залози і печінки використовували для гістологічного дослідження. Також розраховували відносну кількість некротизованих ацинарних епітеліоцитів у складі голівки, тіла та хвоста підшлункової залози.

Для реалізації другої моделі гострого панкреатиту проводили загальне знеболювання за допомогою ін'єкції розчину кетаміна в дозі 100 мг/кг. Після середньої лапаротомії здійснювали

фіксацію дванадцятипалої кишки й накладали лігатуру на загальну жовчну протоку. Ін'єкцією через антимезентеричний край дванадцятипалої кишки в панкреатичну протоку вводили 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного й 5%-ного розчину таурохолату натрію. Контрольним тваринам було виконано внутрішньопротокове введення 50 мкл фізіологічного розчину. Після операції проводили ушивання рани передньої черевної стінки. Забір матеріалу підшлункової залози і печінки здійснювали за попередньою схемою. Статистичний аналіз проводили із використанням рангового критерію Ван-дер-Вардена (Лакин Г.Ф., 1990).

Результати та їх обговорення

Вживаність тварин після введення L-аргініну становила 100% для всіх груп, крім експериментів з часом експозиції 72 години та дозами L-аргініну 4 г/кг і 5 г/кг, де після ін'єкції L-аргініну в дозі 4 г/кг залишилися живими 3 із 5 тварин, а у групі тварин, що отримали дозу L-аргініну 5 г/кг – 1 із 5.

При гістологічному аналізі після введення L-аргініну в дозах 4 г/кг і 5 г/кг в підшлунковій залозі експериментальних тварин спостерігалися ознаки інтерстиційного набряку, а також нагромадження значної кількості вакуолеподібних структур у цитоплазмі панкреатоцитів вже через 4 години експерименту. На початкових стадіях розвитку панкреатиту спостерігався виразний міжклітинний набряк, міжацинарний простір розширювався.

Серед ацинусів з нормальною будовою виявлялися групи клітин з деструктивними змінами різного типу. Найбільш характерною була втрата еозинofilії та базальної базофилії цитоплазми, ущільнення ядра, розширення перинуклеарного простору, полярність клітини порушена, ядро займало центральне положення, межі екзокринних клітин ставали нечіткими. Кількість гранул у панкреоцитах різко зменшувалась. Хроматин конденсувався у вигляді великих глибок близько ядерної оболонки або зміщувався до полюсів ядра у вигляді напівмісяців. Виявлялися ознаки розпаду ядра на фрагменти. Також виявлялися некротичні ознаки, включаючи дестrukцію ядерної та плазматичної мембран. Через 4 години після ініціації панкреатиту виявлялися групи слабо зафарбованих без'ядерних клітин і їхні фрагменти, між якими розташовувалися окремі кулясті скупчення конденсованого хроматину. У тварин всіх експериментальних груп, незалежно від ступеня тяжкості ушкодження, відзначалася наявність нейтрофільних лейкоцитів у зонах деструкції ацинусів. У тварин, що отримували 3 г/кг L-аргініну, ці зміни виявлялися мінімальними у порівнянні з більшими дозами.

У складі печінки тварин через 1 годину після введення L-аргініну в усіх досліджуваних дозах спостерігалося повнокров'я судин портальних трактів. Синусоїдні капіляри печінкових

часточок і паренхіма органу загалом не виявляли помітних змін. За 4 години після ініціації панкреатиту відзначалося значне повнокров'я міжчасточкових і навколочасточкових кровоносних судин. У тварин, що отримали L-аргінін у дозі 5 г/кг, спостерігався периваскулярний набряк і внутрішньостінковий набряк навколочасточкових вен. У просвіті синусоїдів відзначалося скупчення формених елементів крові без ознак сладжування і стазу. Просвіт центральних вен більшості часточок також містив значну кількість незмінених еритроцитів. Стінка синусоїдів і перисинусоїдний простір залишались без порушень. Гепатоцити набували значної ацидофилії. У центральній зоні часточок зустрічалися поодинокі гепатоцити з ущільненими або фрагментованими ядрами. Ознаки запальної інфільтрації не спостерігалися (рис. 1).

Некротичні зміни у складі підшлункової залози були відзначені через 8 годин експерименту у всіх досліджуваних групах. Також спостерігалося зростання вакуолізації після 8 годин від початку експерименту. Максимальна виразність цих змін була властива тваринам у групах, що отримали 4 г/кг і 5 г/кг L-аргініну (рис. 2).

Інфільтрація лімфоїдними елементами була особливо суттєвою в сполучнотканинних структурах, що оточують панкреатичні часточки. Периваскулярний набряк і пошкодження судинної стінки найбільшою мірою відзначалися у складі артеріолярної і капілярної ланок мікроциркуляторного русла. Структура залози підлягала меншим змінам у групі тварин, що одержали L-аргінін у дозі 3 г/кг.

Паренхіма печінки через 8 годин після введення L-аргініну в досліджуваних дозах містила численні ознаки токсичного запалення. Зокрема, спостерігався периваскулярний набряк портальних судин, пошкодження або значний набряк венозних стінок із сладжуванням еритроцитів у просвіті навколочасточкових судин. Просвіт синусоїдних капілярів був суттєво розширеним і нерівномірним, містив численні пристінкові агрегати еритроцитів. Через 24 години після введення L-аргініну в дозах 4 г/кг і 5 г/кг більшість синусоїдів характеризувалась явищами стазу крові; перисинусоїдний простір істотно розширювався, ретикулоендотеліоцити формували скупчення поблизу центральної вени. Просвіт центральної вени містив незначну кількість формених елементів, хоча і був помітно розширеним. Окрім апоптотично змінених гепатоцитів, на периферії часточок виявлялися угруповання клітин з вакуолізованим або зморшкуватим ядром, набряклого нерівномірно забарвленою цитоплазмою з ознаками дегенерації. Протягом 1-ї доби експерименту поступово зростали явища холангіту та запальної інфільтрації гістіоцитами,

плазмоцитами і, меншою мірою, нейтрофілами, причому виразність інфільтраційних процесів

залежала від дози L-аргініну (рис. 3).

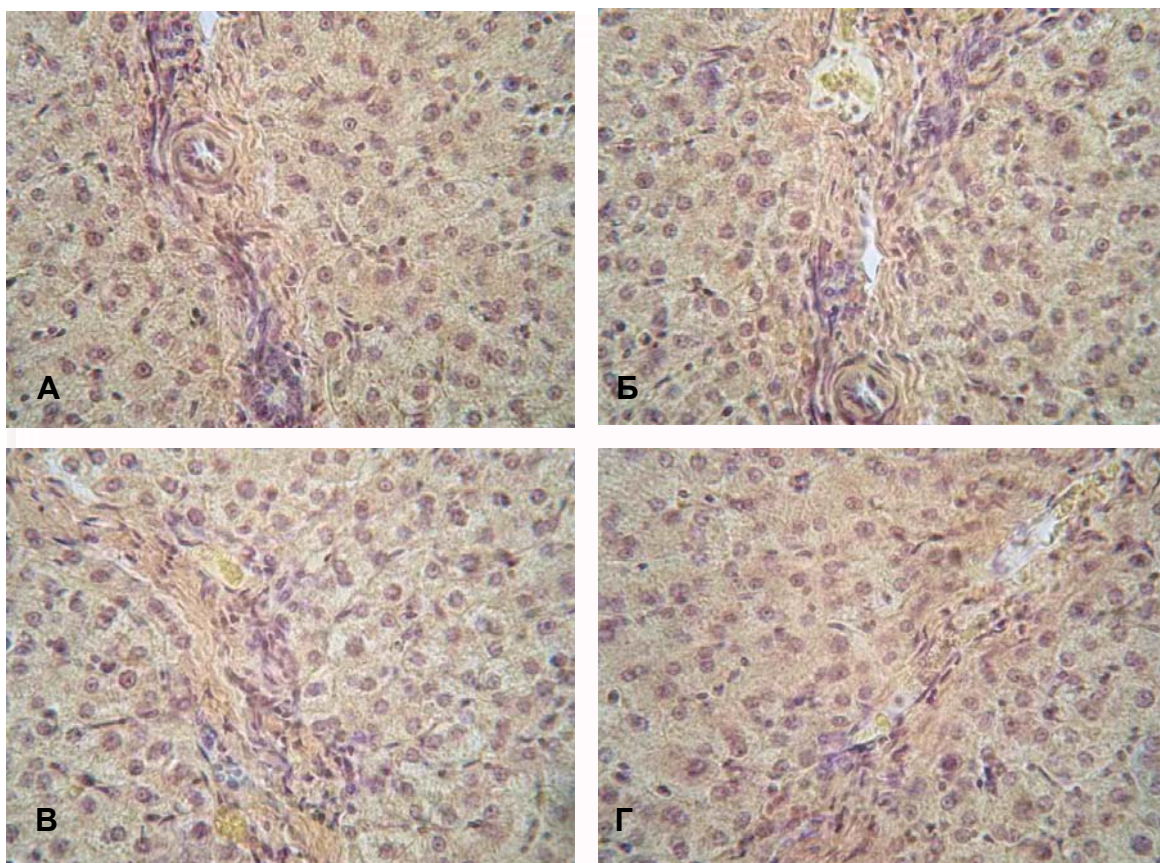


Рис. 1. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 1 годину, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 1 годину, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 4 години, доза L-аргініну 3 г/кг; Г – через 4 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення гематоксилином-еозином. $\times 400$.

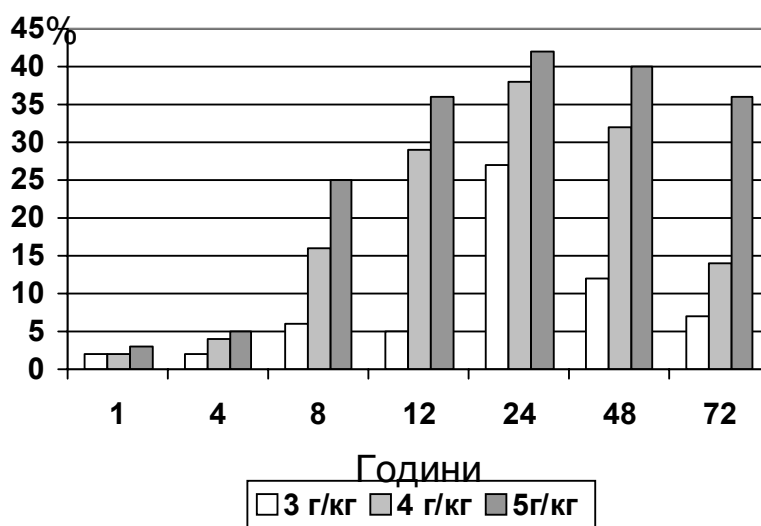


Рис. 2. Відносна кількість (%) некротизованих ацинарних епітеліоцитів підшлункової залози щурів при експериментальному панкреатиті після введення різних доз L-аргініну.

Після 48 годин патоморфологічні зміни підшлункової залози наростали, а деяке поліпшення морфологічної картини ми спостерігали

наприкінці 3-ї доби у тварин, що отримували L-аргінін у дозах 3 г/кг і 4 г/кг. При цьому в групі із введенням 4 г/кг стан поодиноких екзокриних

елементів підшлункової залози наближався до контролю, а в групі із введенням 3 г/кг їх було значно більше. Більшість ацинусів у групах з введенням 4 г/кг і 5 г/кг демонстрували порушення тканинної архітектури і лише деякі зберігали характерний для нормальної будови трубчастий вигляд на поперечних зрізах. Зберігалися й лейкоцитарні елементи, що були результатом інфільтративних процесів у сполучнотканинних

прошарках навколо ацинусів, також з'являлися фібробласти, що свідчило про початок фіброзних змін. Також у стінці артеріол спостерігалися ознаки склерозування. Порушення загальної тканинної структури було характерним для екзокринних компонентів підшлункової залози, в той час як цитоархітектоніка острівців Лангерганса залишалася без істотних світлооптичних змін.

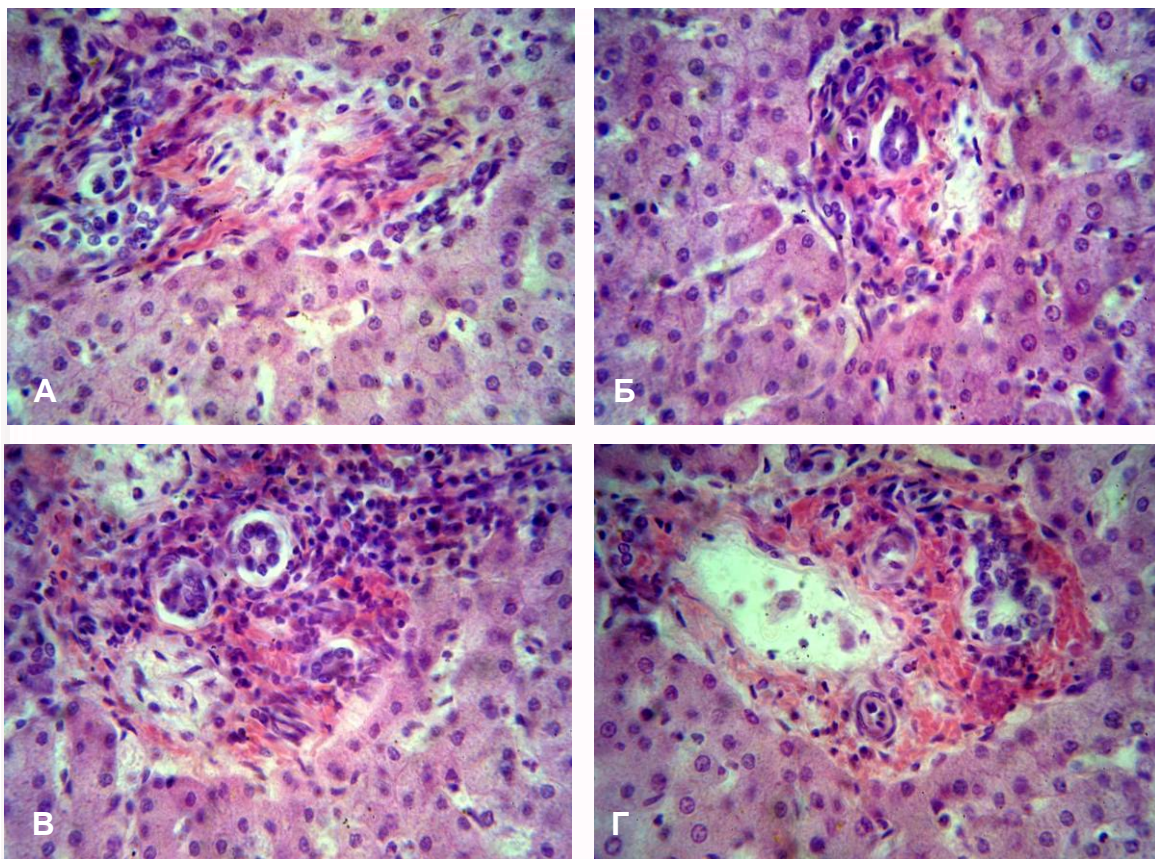


Рис. 3. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 8 годин, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 8 годин, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 12 годин, доза L-аргініну 4 г/кг; Г – через 24 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

У печінці експериментальних тварин наприкінці дослідження після введення L-аргініну в дозах 3 г/кг і 4 г/кг відзначалися помірні порушення портальних судин і компонентів портальних трактів. Паренхіма мала ознаки дифузного дрібноосередкового некрозу, помірні дегенеративні й дистрофічні зміни гепатоцитів, явища холестазу та холангіту. Запальна інфільтрація суттєво обмежувалась, навколосудинна сполучна тканина ущільнювалась і містила значну кількість фібробластів. Більшість печінкових часточок мала розширені синусоїди з нерівномірним просвітом, проте стаз та суттєва агрегація формених елементів зустрічалися лише в поодиноких випадках. Після використання L-аргініну в дозі 5 г/кг виразність некротичних процесів різко

перевищувала таку на попередніх етапах дослідження. Більшість печінкових часточок містили великі некротичні ділянки у різних зонах, решта гепатоцитів мали вакуолізовану цитоплазму і численні дистрофічні ознаки. Синусоїди мали широкий просвіт і переважно обтурувалися агрегатами еритроцитів. Загальна гістоархітектура печінкових часточок також була порушеною (рис. 4).

Після введення таурохолату натрію виживаність тварин через 72 години експерименту для груп, що одержали 50 мкл 2,5%-ного і 5%-ного розчину, становила 3 із 5 щурів. У групі із введенням 5%-ного розчину виживаність становила 1 із 5 тварин наприкінці 2-ї доби.

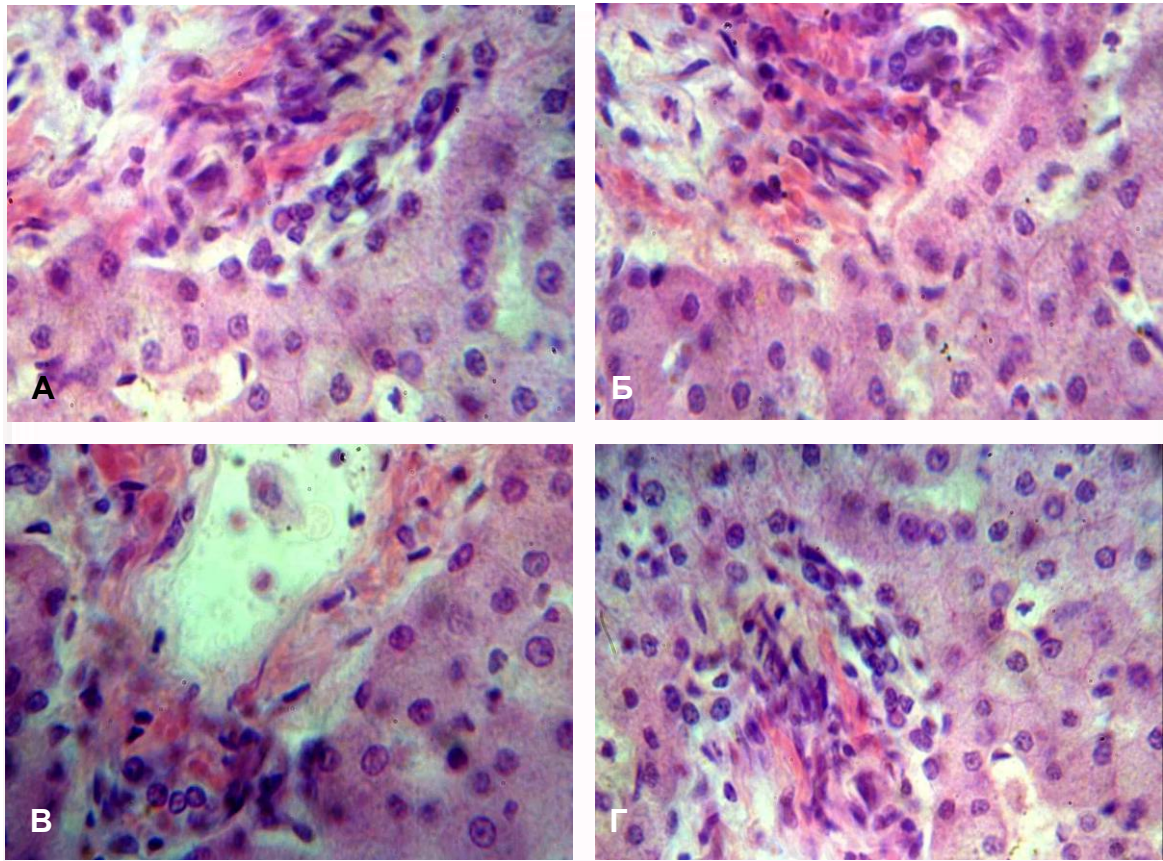


Рис. 4. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 48 годин, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 48 годин, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 72 години, доза L-аргініну 3 г/кг; Г – через 72 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 1000$.

Патоморфологічні зміни підшлункової залози також мали характер інтерстиційного набряку, лімфоїдної інфільтрації, некротичних та мікросудинних змін з перевагою останніх. Максимальна виразність цих порушень була в моделях із

застосуванням 2,5%-ного й 5%-ного розчинів таурохолату натрію й більшою мірою виявлялася в голівці й правій третині тіла залози, тоді як в інших частинах залози вони були помірно виражені (рис. 5, 6).

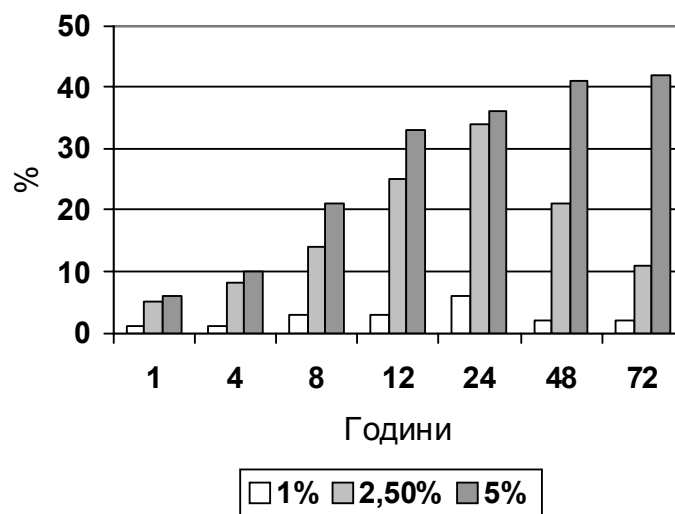


Рис. 5. Відносна кількість (%) некротизованих ацинарних епітеліоцитів голівки підшлункової залози щурів при експериментальному панкреатиті після введення різних концентрацій таурохолату натрію.

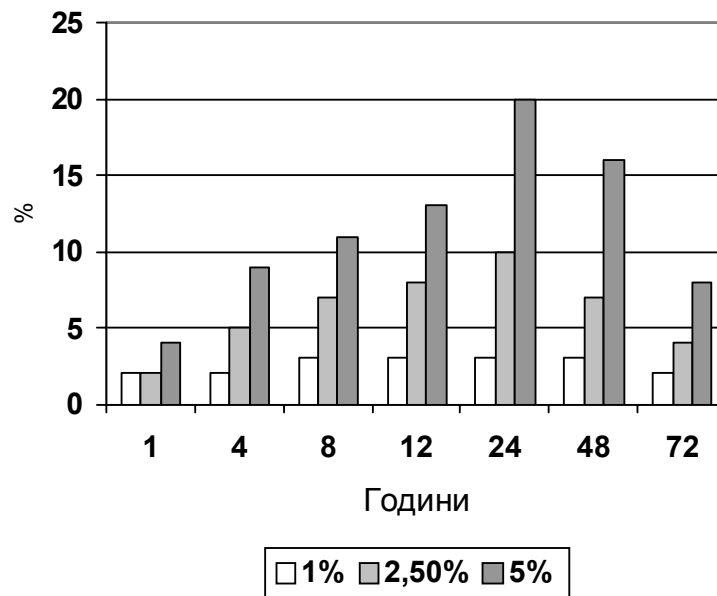


Рис. 6. Відносна кількість (%) некротизованих ацинарних епітеліоцитів хвоста підшлункової залози щурів при експериментальному панкреатиті після введення різних концентрацій таурохолату натрію.

Геморагічні зміни в голівці залози були представлені порушенням цілісності стінки судин дрібного калібру й капілярів з формуванням внутрішньо- й субкапсулярних крововиливів. Це відзначалося вже через 1 годину після введення таурохолату натрію. У подальшому зони з найбільшими мікросудинними ушкодженнями демонстрували максимальну виразність некротичних проявів, хронологічна динаміка яких була подібною до такої в моделі панкреатиту із застосуванням L-аргініну. Апоптотичні зміни у вигляді конденсації хроматину під нуклеолою та переміщення його до полюсів, деформації й фрагментації ядра зустрічалися набагато рідше, ніж це спостерігалось в попередній моделі панкреатиту. Порушення ендокринних структур підшлункової залози були обмеженими або відсутні.

У групі тварин, де використовувався 1%-ний розчин таурохолату натрію, морфологічні зміни в голівці підшлункової залози були незначними й мали характер поодиноких геморагій. Тіло й хвіст залози в цій групі тварин при гістологічному аналізі істотно не відрізнялися від контролю.

У складі печінки тварин за 1 годину після введення таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях не спостерігалось суттєвих патологічних змін на світлооптичному рівні. Лише після 4 годин експозиції 5%-ного розчину агента відзначалося зростання повнокров'я вен у складі портальних трактів. Через 24 години у всіх тварин відбувалося накопичення ознак гострого запалення печінкової паренхіми, ступінь якого залежав від використовуваної концентрації таурохолату натрію, проте запальні явища у складі портальних трактів, включаючи судинний компонент, були незначними. У цей час лише поодинокі гепатоцити виявляли

апоптотичні, деструктивні або дистрофічні зміни (рис. 7).

Наприкінці другої доби моделювання гострого панкреатиту в печінкових часточках спостерігалися дрібні осередки некротично змінених гепатоцитів на фоні помірного холангіту (рис. 8). Слід відзначити, що стінка синусоїдів і перисинусоїдний простір залишалися без суттєвих порушень. У просвіті синусоїдних капілярів зрідка відзначалися сладжовані еритроцити.

Після 48 годин експозиції 5%-ного розчину таурохолату натрію зберігалися помірні прояви дрібноосередкового некрозу на фоні суттєвих дегенеративних і дистрофічних змін гепатоцитів, холестазу і холангіту. Запальна інфільтрація редукувалася. Синусоїди мали широкий нерівномірний просвіт, проте обтурації не спостерігалось. Загальна гістологічна структура печінкових часточок залишалася не ушкодженою. Наприкінці експерименту патологічні зміни печінки мали дозо-залежний характер. Зокрема, після використання 1%-ного і 2,5%-ного розчинів таурохолату натрію ознаки гострого запалення були відсутні, дистрофічні і некробіотичні процеси зберігалися у поодиноких гепатоцитах, мікросудинний компонент, загалом, виявляв структурно-функціональну компенсацію більшості ланок. Після використання 5%-ного розчину таурохолату натрію спостерігалася помірна кількість дрібних некротичних осередків, значна дифузна дегенерація гепатоцитів, явища запальної інфільтрації печінкової паренхіми і помірні зміни структури синусоїдних гемокапілярів.

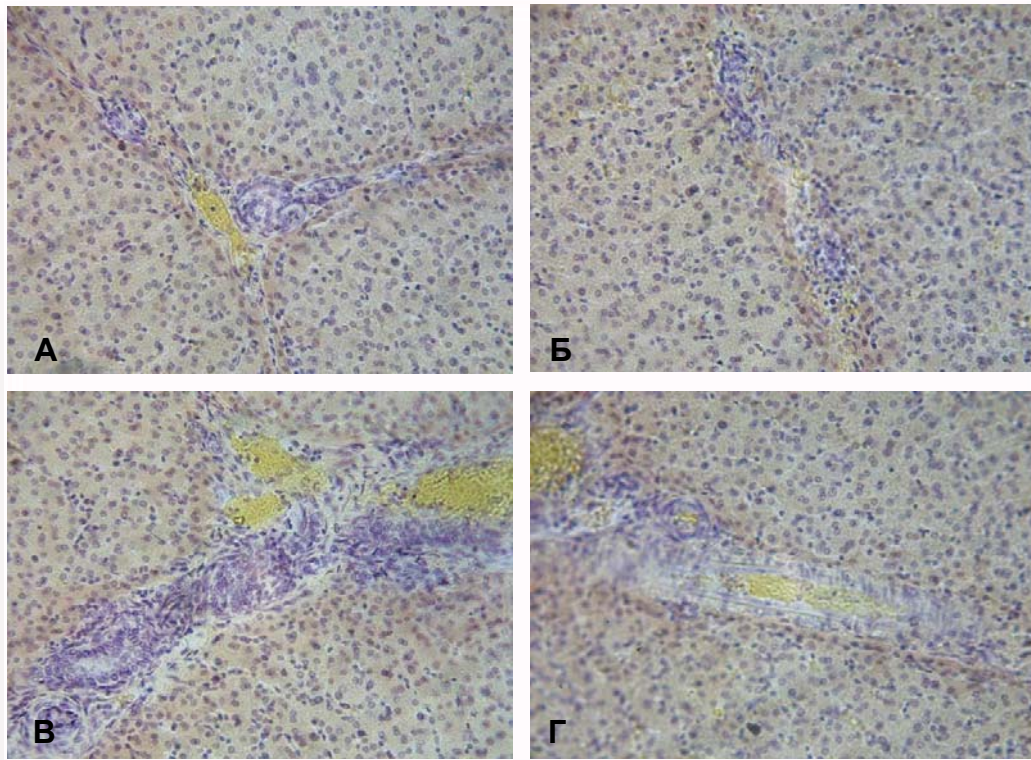


Рис. 7. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після внутрішньопроктового введення таурохолату натрію: А – через 1 годину, концентрація таурохолату натрію 1%; Б – через 4 години, концентрація таурохолату натрію 5%; В – через 12 годин, концентрація таурохолату натрію 2,5%; Г – через 12 годин, концентрація таурохолату натрію 5%. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

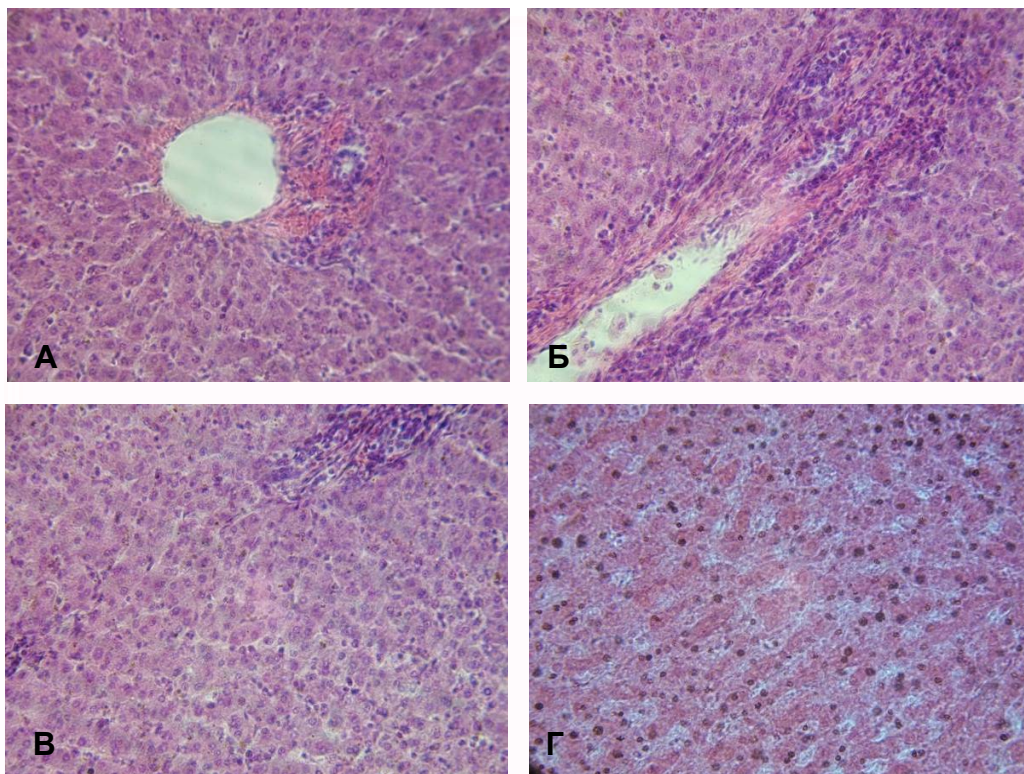


Рис. 8. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після внутрішньопроктового введення таурохолату натрію: А – через 48 годин, концентрація таурохолату натрію 1%; Б – через 48 годин, концентрація таурохолату натрію 5%; В – через 72 години, концентрація таурохолату натрію 2,5%; Г – через 72 години, концентрація таурохолату натрію 5%. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

Підсумок

В експериментальних моделях гострого панкреатиту з інтраперитонеальним введенням різних доз розчину L-аргініну й внутрішньопортовою ін'єкцією різних концентрацій розчину таурохолату натрію відбувається суттєва реакція з боку печінкової мікроциркуляції, яка залежить від характеру патоморфологічних змін у складі підшлункової залози. Така реакція має фазовий характер, що включає: 1) активацію печінкової циркуляції, в першу чергу портального компоненту, на фоні ензимної токсемії з боку підшлункової залози; 2) розвиток запальних, дистрофічних,

деструктивних і некротичних змін у печінковій паренхімі поряд з мікроциркуляторними порушеннями на фоні некротичної токсемії з боку підшлункової залози; 3) відновно-адаптаційні або декомпенсаційні процеси у системі мікроциркуляції печінки і печінковій паренхімі в залежності від ступеня панкреатогенної токсемії при моделюванні гострого панкреатиту.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження моделі гострого панкреатиту спрямовані на з'ясування ультраструктурних основ розвитку даного виду патології.

Літературні джерела:

Акопян Л. А. Морфофункциональные изменения в гепатоцитах крыс с экспериментальным острым панкреатитом / Л. А. Акопян, Н. А. Габриэлян, А. С. Канаян // Цитология. - Т. 36, № 8. - 1994. - С. 829-836.

Владимиров Г. В. Острый панкреатит (экспериментально-клинические исследования) / Г. В. Владимиров, В. И. Сергеев. - М. : Медицина, 1986. - 240 с.

Диагностика нарушений микрогемодинамики при остром панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, А. А. Вахрунин [и др.] // Методология флоуметрии. - М. : Трансоник, 1997. - С. 93-106.

Диагностика нарушений микрогемодинамики при остром панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, А. А. Вахрунин [и др.] // Методология флоуметрии. - Красноярск, 1997. - 189 с.

Изменения в панкреатогепатодуоденальных органах при экспериментальном остром липогенном панкреатите / А. Д. Дибиров, В. А. Петухов, М. Д. Донскова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2000. - Т. 130, № 8. - С. 813-817.

Кубышкин В. А. Причины летальности и пути ее снижения при остром панкреатите : [обзор литературы] / В. А. Кубышкин, В. Ю. Скоропад // Хирургия. - 1989. - № 7. - С. 138-142.

Лакин Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. - [4-е изд., перераб. и доп.]. - М. : Высшая школа, 1990. - 352 с.

Моделирование острого панкреатита / В. М. Буянов, И. В. Ступин, В. Н. Егиев [и др.] // Клин. хирургия. - 1989. - №11. - С.24-26.

Перспективные направления в терапии острого панкреатита / Р. Б. Мумладзе, С. М. Чудных, О. Е. Колесова [и др.] // Анналы хир. - 1996. - № 3. - С. 37-41.

Повреждения печени в ходе экспериментального острого панкреатита / М. Е. Мозжелин, А. И. Венгеровский, И. В. Суходолов, А. С. Са-

ратиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, № 1. - С. 647-649.

Свободнорадикальное окисление и активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков в печени крыс с экспериментальным острым панкреатитом / В. В. Шабанов, Н. Н. Сарбаева, М. Н. Милякова, В. П. Детюченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, № 8. - С. 167-169.

Филин В. И. Неотложная панкреатология / В. И. Филин, А. Л. Костюченко. - СПб. : Питер, 1994. - 416 с.

Шумейко А. Г. Функциональная недостаточность печени при остром панкреатите / А. Г. Шумейко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2006. - Т. 6, № 1-2. - С. 157-158.

Энтеральная коррекция гомеостаза при остром панкреатите / В. А. Пенин, С. И. Емельянов, Г. С. Рыбаков [и др.] // Хирургия. - 1996. - № 2. - С. 8-11.

A mouse model of acute biliary pancreatitis induced by retrograde pancreatic duct infusion of Na-taurocholate / J. M. Laukkanen, G. J. D. Van Acker, E. R. Weiss [et al.] // Gut. - 2007. - Vol. 56, №6. - P. 1590-1598.

Aho H. J. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis / H. J. Aho, S. M. Koskensalo, T. J. Nevalainen // Scand. j. gastroenterol. - 1980. - Vol. 15, № 4. - P. 411-16.

Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis / Y. Takeyama, Y. Hori, K. Takase [et al.] // Surgery. - 2000. - Vol. 127, № 1. - P. 55-64.

Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells / M. Tashiro, C. Schäfer, H. Yao [et al.] // Gut. - 2001. - Vl. 49, № 8. - P. 241-250.

Early activation of endoplasmic reticulum

stress is associated with arginine-induced acute pancreatitis / C. H. Kubisch, M. D. Sans, T. Arumugam [et al.] // *Am. j. physiol. gastrointest. liver physiol.* - 2006. - Vol. 291. - P. 238-245.

Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis / R. Yang, T. Uchiyama, S. M. Alber [et al.] // *Crit. care. med.* - 2004. - Vol. 32. - P. 1453-1459.

Experimental model of acute pancreatitis in Wistar rat: glucocorticoid treatment profile / L. I. Cosen- Binker, M. G. Binker, G. Negri, O. Tiscornia // *Dig. dis. sci.* - 2003. - Vol. 48. - P. 1453-1464.

Experimental models of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy? / T. Foitzik, H. G. Hotz, G. Eibl, H. J. Buhr // *Int. j. colorectal. dis.* - 2000. - Vol. 15. - P. 127-135.

Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis / M. Isogai, A. Yamaguchi, A. Hori, S. Nakano // *Am. j. gastroenterol.* - 1995. - Vol. 90, № 3. - P. 449-54.

Histopathological sequential changes in sodium taurocholate-induced acute pancreatitis / A. Kudari, J. D. Wig, K. Vaiphei [et al.] // *Jop. j. pancreas.* - 2007. - Vol. 8, № 5. - P. 564-572.

Jin C. Create the mouse model of severe acute pancreatitis induced by caerulein plus lipopolysaccharide and study on its pathogenesis / C. Jin, J. C. Li // *Shiyan. shengwu. xuebao.* - 2003. - Vol. 36. - P. 91-98.

Lampel M. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue / M. Lampel, H. F. Kern // *Virchows arch.* - 1997. - Vol. 373. - P. 97-117.

L-arginine-induced experimental pancreatitis / P. Hegyi, Z. J. Rakonczay, R. Sari [et al.] // *World j. gastroenterol.* - 2004. - Vol. 10. - P. 2003-2009.

Mizunuma T. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas / T. Mizunuma, S. Kawamura, Y. Kishino // *J. nutr.* - 1984. - Vol. 114. - P. 467-471.

New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats / S. Tani, H. Ito, Y. Okabayashi [et al.] // *Dig. dis. sci.* - 1990. - Vol. 35. - P. 367-374.

Nolan J. P. The RES and pathogenesis of liver disease / J. P. Nolan, A. Leibowitz. - Amsterdam, 1980. - P. 125-136.

Pathologic alterations detected in acute pancreatitis induced by sodium taurocholate in rats and therapeutic effects of curcumin, ciprofl oxacin and metronidazole combination / A. Gulcubuk, K. Sonmez, A. Gurel [et al.] // *Pancreatol.* - 2005. - Vol. 5. - P. 345-353.

Relationship of plasma CCK to acinar cell regeneration in acute pancreatitis as studied by proliferating cell nuclear antigen / J. Sakagami, K. Kataoka, A. Ohta [et al.] // *Dig. dis. sci.* - 1996. - Vol. 41. - P. 1828-1837.

Schulz H. Akute pankreatitis – atologie, pathologische anatomie und pathogenese / H. Schulz, E. Schulz // *Zschr. inn. med.* - 1990. - Vol. 117, № 8. - P. 467-475.

The effects of hypo- and hyperthermic pretreatment on sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats / Z. J. Rakonczay, T. Takacs, B. Ivanyi [et al.] // *Pancreas.* - 2002. - Vol. 24. - P. 83-89.

Береговенко И.Н., Зиненко Д.Ю. Состояние печеночной микроциркуляции и ее роль в развитии патологических изменений печени при моделировании острого панкреатита у крыс.

Резюме. Цель исследования – определить роль печеночной микроциркуляции в развитии патоморфологических изменений печени в результате повреждения поджелудочной железы с использованием разных моделей экспериментального острого панкреатита у крыс. Использованы разные варианты 2 моделей: 1) модель с интраперитонеальным введением L-аргинина в дозах 3 г/кг, 4 г/кг и 5 г/кг; 2) модель с введением 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного и 5%-ного растворов тауроcholата натрия в проток поджелудочной железы. Гистологическое исследование печени и поджелудочной железы проводили через 1, 4, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после инициации воспаления. В экспериментальных моделях острого панкреатита происходит существенная реакция со стороны печеночной микроциркуляции, которая зависит от характера патоморфологических изменений в составе поджелудочной железы. Такая реакция имеет фазовый характер, включающий: 1) активацию печеночной циркуляции, в первую очередь портального компонента, на фоне энзимной токсемии со стороны поджелудочной железы; 2) развитие воспалительных, дистрофических, деструктивных и некротических изменений в печеночной паренхиме наряду с микроциркуляторными нарушениями на фоне некротической токсемии со стороны поджелудочной железы; 3) восстановительно-адаптационные или декомпенсационные процессы в системе микроциркуляции печени и печеночной паренхиме в зависимости от степени панкреатогенной токсемии.

Ключевые слова: модели острого панкреатита, крысы, поджелудочная железа, печень, микроциркуляция, гистологическая структура.