

жувальному м'язі та збудливості м'язових волокон, що підтверджується даними електронейроміографії ЕНМГ. За даними ЕНМГ при тривалості експериментального цукрового діабету 56-70 днів аксональна полінейропатія була виявлена у 6 тварин, інші 4 мали аксонально-демиелінізуючу полінейропатію. При цьому тільки у 9,5 % випадків зменшується тривалість потенціалів рухової одиниці, але у 64,5 % випадків знижується амплітуда осциляцій ( $p < 0,05$ ), що свідчить про швидкі темпи деструкції НМЗ при декомпенсованому експериментальному ЦД.

**Ключові слова:** нейром'язові з'єднання, жувальний м'яз, стрептозоточиновий цукровий діабет.

Стаття надійшла 25.08.2017 р.

возбудимости мышечных волокон, что подтверждается данными электронейромиография ЭНМГ. По данным ЭНМГ при продолжительности экспериментального сахарного диабета 56-70 суток аксональная полинейропатия была обнаружена в 6 животных, остальные 4 имели аксонально-демиелинизирующую полинейропатию. При этом только в 9,5% случаев уменьшается продолжительность потенциалов двигательной единицы, но в 64,5% случаев снижается амплитуда осцилляций ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о быстрых темпах деструкции НМС при декомпенсированном экспериментальном СД.

**Ключевые слова:** нейромышечные соединения, жевательная мышца, стрептозоточиновий сахарный диабет.

Рецензент Волков К.С.

DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-3-61-114-119

УДК 616.361-007.272:616.37:616-005

Д. Ю. Зинченко, \*І. В. Твердохліб  
КЗ «Криворізька міська лікарня №16 Дніпропетровської обласної ради», м. Кривий Ріг, \* ДЗ  
«Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ПАРЕНХІМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

e-mail: ivt@dsma.dp.ua

У роботі були досліджені ультраструктурні зміни мікроциркуляторного русла та паренхіми підшлункової залози щурів у моделях гострого панкреатиту після введення L-аргініну та таурохолату натрію в різних дозах. За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії виявлено загальні ранні ознаки розвитку панкреатиту: 1) деформація та деструкція стінки артеріол; 2) гіпоксичне uszkodження фенестрованого ендотелію гемокapілярів панкреатичних островців і судин інсуло-ацинарної портальної системи; 3) сладжування еритроцитів і тромбоз соматичних гемокapілярів у складі панкреатичних ацинусів з ендотеліальною фрагментацією; 4) дилатація та спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. Встановлено, що ступінь uszkodження гемомікроциркуляції залежить від дози L-аргініну або таурохолату натрію, що у подальшому визначає рівень паренхіматозних порушень, а також характер і темпи компенсаторно-приспосувальних або деструктивних змін у складі підшлункової залози.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, моделі гострого панкреатиту, щури, мікроциркуляція, ультраструктура.

*Робота є фрагментом НДР „Аналіз нормального й аномального гістогенезу тканинних компонентів серцево-судинної системи людини та експериментальних тварин” (номер державної реєстрації 0115U007837).*

Після створення моделей гострого панкреатиту за допомогою різних речовин, що підсилюють секрецію залози [10], чинять токсичну або місцеву активуючу дію [7, 8], у багатьох дослідженнях було доведено їх дозозалежний ефект. Особливу увагу привернули питання про роль мікроциркуляторних змін у розвитку пристосувально-компенсаторних або деструктивних процесів у залежності від глибини патоморфологічних перебудов підшлункової залози [1, 2, 3, 6, 11]. Проте, дотепер не було здійснено комплексного морфологічного дослідження різних моделей панкреатиту з урахуванням паренхіматозних змін у залозі, стану мікроциркуляції в органі та їх взаємодії на ультраструктурному рівні.

**Метою** роботи було виявити ранні ультраструктурні зміни мікроциркуляторного русла в підшлунковій залозі при експериментальному гострому панкреатиті.

**Матеріал та методи дослідження.** Статевозрілі щури-самці лінії Wistar (вага 150–200 г) утримувалися при звичайних умовах (вільний доступ до їжі й води, температура повітря 22–24°C). Використовували дві моделі гострого панкреатиту. 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. Kubisch зі співавторами [9]. 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 згідно з рекомендаціями Н.А. Ахо, Т.А. Nevalainen [7]. Контрольним тваринам було виконано внутрішньопротокове введення 50 мкл фізіологічного розчину. Після операції проводили ушивання рани передньої черевної стінки.

Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8, 12, 24, 48 та 72 години після моделювання панкреатиту. Експеримент проводили з урахуванням принципів біоетики [5] та згідно з вимогами Закону України №3447-І від 21.02.06 р. „Про захист тварин від жорстокого поводження”. Ультроструктурне дослідження біопатів проводили після фіксації зразків у 2,5%-ному розчині глутарового альдегіду. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі УМТП-6М (“SELM”, Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (“SELM”, Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 8000. Електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** При ультроструктурному аналізі через 1 і 4 години після інтраперитонеального введення L-аргініну в дозі 3 г/кг у підшлунковій залозі експериментальних тварин внутрішньоклітинна будова екзокринних та ендокринних клітин не відрізнялася від норми. Також залишалися без істотних змін структури міжклітинного простору, проте у складі мікроциркуляторного русла просвіти фенестрованих гемокапілярів панкреатичних острівців звужувались, містили значні скупчення ущільнених мас плазми крові та залишки дезорганізованих еритроцитів. У більшості спостережень плазматичні мембрани еритроцитів виявлялися з істотними пошкодженнями, еритроцити своїми розпушеними поверхнями тісно прилягали до дезорганізованих частин люмінальної поверхні ендотеліальних клітин. У цих мікросудинах цитоплазма ендотеліальних клітин витончувалася та насичувалася осміофільними гомогенними масами. Перицити в безпосередній близькості до описаних ділянок ендотеліальних клітин мали підвищену електронну щільність і своїми пошкодженими кортикальними шарами об'єднувалися із гомогенними масами потовщених і розпушених базальних мембран.

У складі мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи ультроструктура клітин не відрізнялася від норми. В соматичних гемокапілярах панкреатичних ацинусів цитоплазма ендотеліальних клітин у зоні органел зберігала типову для неї структуру, однак більшість ділянок люмінальної та базальної частин плазматичної мембрани була розпушеною. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів виявлявся хвилеподібної форми рельєф зі значними інвагінаціями у формі кавеол, які були заповнені щільним гомогенним матеріалом. У деяких випадках на люмінальній поверхні ендотеліоцитів утворював значну кількість мікрворсинок, що вказувало на наявність циркуляторної гіпоксії. Цитоплазма базальної частини ендотеліальних клітин містила нечіткі профілі поодиноких мітохондрій і рибосом. Плазматична мембрана в даних ділянках не виокремлювалася та разом із базальною мембраною утворювала гомогенний матеріал високої електронної щільності. Ядра ендотеліальних клітин були збільшені, наповнені значною масою гетерохроматину, містили дезорганізовані ядра. Мембрани каріотеки по периметру ядра мали локуси розпушення (рис. 1).

Після ініціації гострого панкреатиту з використанням L-аргініну в дозі 4 г/кг через 1 і 4 години після інтраперитонеального введення препарату спектр ультроструктурних змін гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози був схожим на морфологічні перетворення у попередній експериментальній підгрупі, проте їх виразність була помітно вищою. Найбільш часто виявлялися явища слдажування еритроцитів в просвіті соматичних гемокапілярів.

Застосування L-аргініну в дозі 5 г/кг у даний термін експерименту призводило до суттєвого ушкодження цілісності ендотеліального вистелення мікросудин панкреатичних острівців і ацинусів, різкого посилення проявів циркуляторної гіпоксії та порушень внутрішньосудинної циркуляції. Означені зміни мали дифузний характер і зустрічалися у різних досліджуваних ділянках залози.

У термін від 8 до 24 годин після введення L-аргініну в дозі 3 г/кг у підшлунковій залозі фенестровані гемокапіляри панкреатичних острівців зберігали ознаки ушкодження кровообігу, що спостерігалися на попередньому терміні дослідження. Стінка артеріол була деформованою, з окремими локусами порушень зв'язку між ендотеліоцитами, перицитами та адвентиційними клітинами. Потовщені та розпушені базальні мембрани заповнювали проміжки між відокремленими ендотеліальними клітинами артеріол.

Мікросудини інсуло-ацинарної портальної системи на люмінальній поверхні мали численні мікрворсинки, що свідчило про посилення ступеня впливу гіпоксії. Стінка означених

мікросудин набувала ознак міжклітинного та цитоплазматичного набряку. Соматичні гемокапіляри значно розширювались, їх внутрішній рельєф містив значну кількість інвагінацій та мікроворсинок. Цитоплазма ендотеліоцитів містила поодинокі мікропіноцитозні везикули, набряклі мітохондрії з фрагментованими кристами, невелику кількість рибосом і елементів гранулярної ендоплазматичної сітки. Ущільнені ядра з великим вмістом конденсованого хроматину свідчили про обмеження ядерної активності. Характерним для даного терміну експерименту було ушкодження цілісності стінки соматичних гемокапілярів ацинусів не лише шляхом дезінтеграції контактів ендотеліального вистелення, а й за рахунок фрагментації зовнішніх клітинних мембран ендотеліоцитів. Також було характерним сладжування еритроцитів і утворення тромботичних мас у просвіті соматичних гемокапілярів.

У дренажній ланці гемомікроциркуляції спостерігалось значне розширення просвітів венул, проте їх вміст залишався збіднілим на формені елементи крові. Суцільна стінка венул мала виразні ознаки міжклітинного набряку та атрофії ендотеліоцитів і перицитів.

Протягом від 8 до 24 годин після введення L-аргініну в дозі 4 г/кг у підшлунковій залозі фенестровані гемокапіляри панкреатичних острівців та соматичні гемокапіляри панкреатичних ацинусів зберігали ознаки порушення кровообігу. Ендотелій цих мікросудин мав ознаки виразного гіпоксичного ушкодження. Були характерними деформація та деструкція стінки артеріол поряд із змінами мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи, сладжування еритроцитів і тромбозу соматичних гемокапілярів. У різних досліджуваних ділянках підшлункової залози зустрічалися дрібні скупчення примітивних ендотеліальних клітин, проте повноцінних мікросудин із сформованим просвітом та ознаками трансендотеліального транспорту вони не утворювали.

У моделі з використанням L-аргініну в дозі 5 г/кг наприкінці 1-ї доби експерименту спостерігалось зростання різких деструктивних змін мікроциркуляції за рахунок дифузного блокування трансендотеліального транспорту і збільшення частки мікросудин з ознаками тромбозу. Новоутворення ендотеліоцитів мало обмежений характер.

Впродовж 2-ї та 3-ї діб після ініціації гострого панкреатиту з використанням L-аргініну в дозі 3 г/кг ступінь ультраструктурних змін мікросудин суттєво зменшувався. Зокрема, деформація та деструкція стінки артеріол не виявлялися. Патологічні зміни будови фенестрованих гемокапілярів панкреатичних острівців зустрічалися лише в поодиноких спостереженнях. Значно знижувались прояви гіпоксичного ушкодження ендотелію фенестрованих і соматичних гемокапілярів, а також мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи. Повністю відновлювалась їхня внутрішньосудинна мікрогемодинаміка. Порушення структурно-функціонального стану венулярного відділу гемомікроциркуляції не виявлялися.

Через 48 і 72 години після введення L-аргініну в дозі 4 г/кг зберігалися стійкі порушення будови артеріол та мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи. У структурі гемокапілярів зменшувались прояви внутрішньостінкового та навколосудинного набряку, гіпоксичних ушкоджень ендотелію, порушень трансендотеліального транспорту. Часткова компенсація глибокого ушкодження мікроциркуляції, що спостерігалось впродовж 1-ї доби після ініціації гострого панкреатиту, відбувалася за рахунок новоутворення примітивних гемокапілярів. Слід зазначити, що за своєю ультраструктурою ці капіляри належали до соматичного типу навіть у складі панкреатичних острівців, для яких у нормі характерний вісцеральний тип. Можливо, це є передумовою для наступного диференціювання будови примітивних капілярів при подальшому морфогенезі мікроциркуляторного русла за умов хронізації панкреатиту.

Впродовж 2-ї та 3-ї діб після ініціації гострого панкреатиту з використанням L-аргініну в дозі 5 г/кг ступінь патоморфологічних змін мікросудин різко зростає. Прогресування панкреатичної токсемії у тих тварин, що вижили, супроводжувалось блокуванням транскапілярного обміну, деструкцією ендотеліального вистелення артеріол, венул, інсуло-ацинарних портальних мікросудин, різних типів гемокапілярів. Реакція ендотеліоцитів на гіпоксичні та некробіотичні зміни паренхіматозних елементів майже не виявлялася. Новоутворення гемокапілярів не відбувалося, що поряд із тотальним тромбозом мікросудин вказувало на глибоку та незворотню деструкцію тканинних компонентів підшлункової залози.

При морфологічному аналізі через 1 і 4 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію ультраструктурна будова екзокринних та ендокринних клітин і міжклітинного простору свідчила про збереження їх нормальної структури. У складі панкреатичних острівців фенестровані гемокапіляри звужувались, ендотеліоцити та перицити ущільнювались, базальні мембрани потовщувались і розпушувались. Інсуло-ацинарні портальні

мікросудини не змінювались. Соматичні гемокапіляри панкреатичних ацинусів на внутрішній поверхні утворювали численні інвагінації та мікроворсинки, що свідчило про розвиток гіпоксичного стану.

При моделюванні гострого панкреатиту з використанням 2,5%-ного розчину таурохолату натрію через 1 і 4 години після ініціації гострого запального процесу спостерігалися більш виразні ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного русла у порівнянні з попередньою експериментальною підгрупою тварин. Зокрема, цитоплазма ендотеліальних клітин вісцеральних і соматичних гемокапілярів містила значну кількість мікровезикул у контакті з плазмолемою. Просвіт капілярів містив поодинокі сладжі еритроцитів. Цитоплазма базальної частини ендотеліальних клітин містила нечіткі профілі поодиноких мітохондрій і рибосом. Плазматична мембрана в даних ділянках не виявлялася та разом із базальною мембраною утворювала щільний гомогенний матеріал. Між чітко контурованою базальною мембраною і ділянками плазмолеми базальної частини цитоплазми утворювався вузький прозорий субендотеліальний шар. Ультраструктура артеріол і венул залишалася без суттєвих змін.

У моделі з внутрішньопотоковим введенням 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію спостерігалася деформація стінки артеріол, фрагментація ендотеліального вистелення у складі соматичних і фенестрованих гемокапілярів поряд із різким порушенням внутрішньосудинної гемодинаміки. Зокрема, часто спостерігалися явища тромбозу мікросудин поряд із навколосудинними геморагіями, в той час як просвіти венул були розширеними і спустошеними. Означені зміни найбільшою мірою виявлялися в проксимальних відділах підшлункової залози, поблизу дванадцятипалої кишки. Навколо деформованих артеріол спостерігалася суттєве ушкодження ациноцитів та елементів міжклітинного простору (рис. 2).

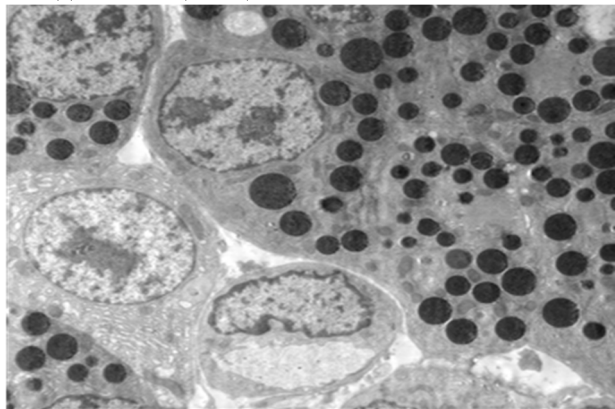


Рис. 1. Електронна мікрофотографія. Соматичний гемокапіляр і ультраструктура ациноцитів підшлункової залози щура через 4 години після інтраперитонеального введення L-аргініну в дозі 3 г/кг.  $\times 3000$ .

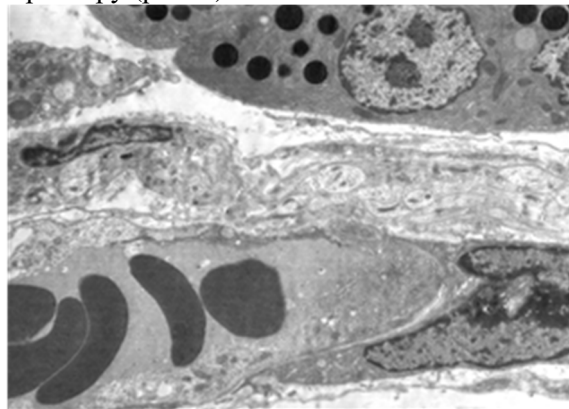


Рис. 2. Електронна мікрофотографія. Артеріола та ультраструктура ділянки панкреатичного ацинуса щура через 4 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію.  $\times 4000$ .

Протягом від 8 до 24 годин після введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію у підшлунковій залозі артеріоли залишалися деформованими, з частковим порушенням контактів між ендотеліальними клітинами, набряком та деструкцією базальних мембран. Фенестровані гемокапіляри панкреатичних острівців зберігали ознаки ушкодження кровообігу та гіпоксичного ушкодження ендотелію. Ультраструктура мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи свідчила про посилення ступеня впливу гіпоксії. Соматичні гемокапіляри значно розширювались, містили дрібні тромботичні агрегати поряд із численними мікроворсинками на люмінальній поверхні. Цитоплазма ендотеліоцитів містила поодинокі мікропіноцитозні везикули, ушкоджені мітохондрії з фрагментованими кристами, невелику кількість рибосом і елементів гранулярної ендоплазматичної сітки. Ушкодження цілісності стінки соматичних гемокапілярів супроводжувалось формуванням численних локусів дрібних діapedезних крововиливів уздовж ходу мікросудин. Стінки венул зберігали цілісність, проте зростали прояви набряку та атрофії ендотеліоцитів і перицитів.

У моделі з використанням 2,5%-ного і 5%-ного розчинів таурохолату натрію у термін від 8 до 24 годин після початку експерименту відбувалося посилення патоморфологічних проявів ушкодження внутрішньосудинної циркуляції за рахунок прогресування тромбоутворення, крововиливів і сладжування формених елементів з утворенням складних тромбоцитарно-еритроцитарних агрегатів з домішкою лейкоцитів у їх складі. Також у даний термін дослідження

спостерігалось масивне порушення цілісності ендотеліального вистелення мікросудин усіх ланок мікроциркуляції.

Через 48 і 72 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію будова стінок артеріол нормалізувалася. Помірні прояви гіпоксичного ушкодження ендотелію фенестрованих і соматичних гемокапілярів, а також мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи спостерігалися через 48 годин після ініціації панкреатиту і були відсутніми через 72 години. Повністю відновлювалася їхня внутрішньосудинна мікрогемодинаміка. Також наприкінці експерименту структурно-функціональний стан веноулярного відділу гемомікроциркуляції повністю відновлювався.

Через 48 і 72 години після введення 2,5%-ного розчину таурохолату натрію інтенсивність ушкодження будови артеріол, венул та мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи залишалася на рівні попереднього терміну дослідження. Гіпоксичні, мікрогемодинамічні, геморагічні порушення значно варіювали за виразністю у різних ділянках підшлункової залози. Ступінь набряку клітинних і міжклітинних елементів у складі стінки різних типів гемокапілярів був найбільшим у проксимальних відділах залози. Поява дрібних скупчень ендотеліоцитів та новоутворених примітивних гемокапілярів спостерігалася лише через 72 години від початку експерименту.

Впродовж 2-ї та 3-ї діб після введення 5%-ного розчину таурохолату натрію ступінь патоморфологічних змін мікросудин різко зростав у порівнянні з попередніми термінами експерименту. У тих тварин, що вижили, спостерігався поширений тромбоз артеріол і мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи поряд із дилатацією та спустошенням веноулярного відділу мікроциркуляторного русла. Ультраструктура ендотеліоцитів вісцеральних і соматичних гемокапілярів свідчила про глибоке обмеження трансендотеліального транспорту, а також про відсутність реакції ендотелію на гіпоксичні та некробіотичні зміни паренхіматозних елементів панкреатичних острівців і ацинусів. Будь-які ознаки неоваскулогенезу не виявлялися.

#### **Висновки**

1. Морфологічним субстратом порушення гемомікроциркуляції в підшлунковій залозі при розвитку гострого панкреатиту є комплекс ультраструктурних змін мікросудин, а саме: 1) деформація та деструкція стінки артеріол; 2) гіпоксичне ушкодження фенестрованого ендотелію гемокапілярів панкреатичних острівців і судин інсуло-ацинарної портальної системи; 3) сладжування еритроцитів і тромбоз соматичних гемокапілярів у складі панкреатичних ацинусів з ендотеліальною фрагментацією; 4) дилатація та спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. Ці зміни виявляються в обох досліджуваних моделях гострого панкреатиту і є найбільш ранніми ознаками подальшого розвитку патоморфологічного процесу.
2. Ступінь ушкодження гемомікроциркуляції залежить від дози L-аргініну або таурохолату натрію, які використані при моделюванні гострого панкреатиту, що у подальшому визначає рівень паренхіматозних порушень, а також характер і темпи компенсаторно-приспосувальних або деструктивних змін у складі підшлункової залози.
3. Нормалізація внутрішньоклітинної структури ациноцитів, інсулоцитів та клітин стінки мікросудин підшлункової залози після введення L-аргініну в дозі 3 г/кг відбувається через 24 години від початку модельованого гострого панкреатиту; після введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію – через 72 години. Використання L-аргініну в дозі 4 г/кг та 50 мкл 3%-ного розчину таурохолату натрію призводить до низки незворотніх ультраструктурних змін екзокринних і ендокринних клітин з порушенням їх секреторного циклу, що частково компенсується перебудовами мікроциркуляторного русла через новоутворення примітивних гемокапілярів соматичного типу.
4. Моделювання гострого панкреатиту із застосуванням L-аргініну в дозі 5 г/кг і 50 мкл таурохолату натрію в концентрації 5% супроводжується високою летальністю тварин (80%) впродовж трьох діб від початку експерименту за рахунок блокування трансапілярного обміну з паренхімою залози, глибокої деструкції мітохондрій та ультраструктур білкового синтезу ациноцитів, прогресуючого тромбозу мікросудин, посилення міжклітинних проявів панкреатогенної токсемії.

*Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення кореляцій між морфологічними змінами на різних рівнях організації структур підшлункової залози.*

**Список литературы**

1. Berehovenko I. M. Mikrotsyrkuliatorni y pato-morfologichni zminy u rozvytku eksperymentalnoho hostroho pankreatytu u shchuriv / I. M. Berehovenko, D. Yu. Zinenko // Morfolohiia. – 2008. – Т. II, No. 1. – S. 33-40.
2. Berehovenko I. M. Mikrotsyrkuliatorni y patomorfologichni zminy pidshlunkovoi zalozy u rozvytku eksperymentalnoho hostroho pankreatytu u shchuriv / I. M. Berehovenko, D. Yu. Zinenko, I. V. Tverdokhlib // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2016. – Vyp. 2, T. 1 (128). – S. 331-335.
3. Baranov S. A. Podzheludochnaya zheleza kak edyniy funktsionalno vzaimosvyazannyiy organ / S. A. Baranov, V. M. Nechaev // Meditsinskiy sovet. – 2017. – No. 11. – S. 148-151.
4. Mironov A. A. Metodyi elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo / A. A. Mironov, Yu. Ya. Komissarchik, V. A. Mironov. – L. : Nauka, - 1994. – 400 s.
5. Mishalov V. D. Pro pravovi, zakonodavchi ta etychni normy i vymohy pry vykonanni naukovykh morfologichnykh doslidzhen / Mishalov V. D., Chaikovskiy Yu. B., Tverdokhlib I. V. // Morfolohiia. – 2007. - Т. 1, No. 2. – S. 108-115.
6. Tverdohleb I. V. Znachenie narusheniy pechenochnoy mikrotsirkulyatsii v razvitii patologicheskikh izmeneniy pecheni pri modelirovani ostrogo pankreatita u kryis / I. V. Tverdohleb, I. N. Beregovenko, D. Yu. Zinenko // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2013. – Т. 2, No.1. – S. 58-62.
7. 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. 411-416.
8. A mouse model of acute biliary pancreatitis induced by retrograde pancreatic duct infusion of Na taurocholate / J. M. Laukkarinen, G. J. D. Van Acker, E. R. Weiss [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P.1590-1598.
9. 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.
10. Lampel M. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue / M. Lampel, H. F. Kern // Virchows Arch. – 2007. – Vol. 373. – P. 97-117.
11. Pandiri A. R. Overview of exocrine pancreatic pathobiology / A. R. Pandiri // Toxicol. Pathol. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 207-216.

**Реферат**

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ПАРЕНХИМЫ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА  
У КРЫС**

**Зиненко Д. Ю., Твердохлеб И. В.**

В работе были исследованы ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и паренхимы поджелудочной железы крыс в моделях острого панкреатита после введения L-аргинина и тауроcholата натрия в различных дозах. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии выявлены общие ранние признаки развития панкреатита: 1) деформация и деструкция стенки артериол; 2) гипоксическое повреждение фенестрированного эндотелия гемокапилляров панкреатических островков и сосудов инсуло-ацинарной портальной системы; 3) сладжирование эритроцитов и тромбоз соматических гемокапилляров в составе панкреатических ацинусов с эндотелиальной фрагментацией; 4) дилатация и опустошение дренажного звена микроциркуляторного русла. Установлено, что степень повреждения гемомикроциркуляции зависит от дозы L-аргинина или тауроcholата натрия, что в дальнейшем определяет уровень паренхиматозных нарушений, а также характер и темпы компенсаторно-приспособительных или деструктивных изменений в составе поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, модели острого панкреатита, крысы, микроциркуляция, ультраструктура.

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN  
HEMOMICROCIRCULATION AND  
PANCREATIC PARENCHYMA IN THE  
DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE  
PANCREATITIS IN RATS**

**Zinenko D. Yu., Tverdokhlib I. V.**

Ultrastructural changes in the microcirculatory bed and parenchyma of the pancreas in rat models of acute pancreatitis after administration of L-arginine and sodium taurocholate in various doses, were studied. Common early signs of pancreatitis development were revealed by transmission electron microscopy: 1) deformation and destruction of the arteriolar wall; 2) hypoxic damage of the fenestrated endothelium of hemocapillary in pancreatic islets and vessels of the insulo-acinar portal system; 3) erythrocyte shedding and thrombosis of somatic hemocapillaries in pancreatic acini with endothelial fragmentation; 4) dilatation and depletion of the drainage elements of the microcirculatory bed. It has been established that the degree of hemocirculation damage depends on the dose of L-arginine or sodium taurocholate, which further determines the level of parenchymal disorders, as well as the scenery and rates of compensatory-adaptive or destructive changes in the pancreas structure.

**Key words:** pancreas, models of acute pancreatitis, rats, microcirculation, ultrastructure.

Стаття надійшла 28.08.2017 р.

Рецензент Єрошенко Г.А.