

Д.Ю. Зіненко¹
І.В. Твердохліб²
М.Д. Зіненко²

¹ КНП «Міська клінічна лікарня №16» КМР, Кривий Ріг
² Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Надійшла: 07.05.2023

Прийнята: 12.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.2.12-19>

УДК: 616.361-007.272:616.37:616-005

МІКРОЦИРКУЛЯЦІЯ ТА ПАРЕНХІМА ПЕЧІНКИ В МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ДОЗ ТАУРОХОЛАТУ НАТРІЮ

Zinenko D.Yu. ✉, Tverdokhlib I.V. , Zinenko M.D. Microcirculation and parenchyma of the liver in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The development of acute pancreatitis is not limited to isolated damage to the pancreas. After creating models of acute pancreatitis using various substances that enhance the secretion of the gland, have a toxic or local activating effect, the researchers showed their dose-dependent effect. The question of the reaction of the hepatic microcirculation system during the development of acute pancreatitis, as well as their pathogenetic significance in the development of pathomorphological changes in the pancreas and liver in most aspects remains open. **Objective.** The purpose of the current study was to define the role of the hepatic microcirculation in development of ultrastructural parenchymatous-stromal changes of the liver in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate. **Methods.** The variants of acute pancreatitis model were used with injection 50 mkl 1%, 2,5% and 5% solutions of sodium taurocholat into rat pancreatic duct. The morphological research of liver were carried out in 1, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours after initiation of inflammation. **Results.** The visible reaction of hepatic microcirculation in the experimental model 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. **Conclusion.** Within 72 hours of the experiment, at the lowest and middling doses of sodium taurocholate, in the context of reduction of acute pancreatitis, there is a gradual renovation of the structure of the microvessels and normalization of the microcirculation of the liver. In the maximum doses (5% solution) sodium taurocholate cause degradation of the liver microvessels with the progression of hemorrhages, slit red blood cells and platelet aggregation, which causes blockage of the microcirculation and the development of necrotic changes in the hepatic parenchyma.

Key words: model of acute pancreatitis, rats, pancreas, liver, microcirculation, pathomorphology, ultrastructure.

Citation:

Zinenko DYu, Tverdokhlib IV, Zinenko MD. [Microcirculation and parenchyma of the liver in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate]. Morphologia. 2023;17(2):12-2. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.2.12-19>

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ d.zinenko0606@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Протягом останніх 10 років гострий панкреатит (ГП) стабільно посідає третє місце в структурі гострої абдомінальної патології, причому близько 70 % хворих на ГП складають особи активного працездатного віку. Печінка виявляється першим органом-мішенню, на який доводиться головний удар панкреатогенної токсемії у вигляді

ді активованих панкреатичних і лізосомальних ферментів, біологічно активних речовин, токсичних продуктів розпаду паренхіми підшлункової залози при некробіозі і активації калікреїнокінінової системи. 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. Значне місце належить також апоптогічним процесам [1-3]. Сучасні технології інтенсивної терапії й оперативного лікування дозволили досягти значного прогресу, проте й на сьогодні загальна летальність при ГП складає 6,4 %, сягаючи 35-50 % при деструктивних формах, що свідчить про невирішеність проблеми лікування хворих даного контингенту [4].

В основі підвищення ефективності лікувальних заходів при ГП лежить тісна взаємодія між клініцистами і дослідниками в різних експериментальних напрямках. З боку практичної панкреатології активно зростає інтерес до результатів прямих морфологічних досліджень, проведених із використанням модельних дослідів. Численними дослідженнями детально описано три головні рівні проявів у розвитку ГП: ураження ацинуса (тканинний рівень), локальних змін у залозі (органний рівень) і системні прояви (рівень організму). Також доведено, що провідна роль у формуванні патоморфологічних змін паренхіми ПЗ і печінки на тлі ГП належить раннім циркуляторним реакціям [5-9], проте й досі відомості про послідовність структурних і функціональних перебудов системи мікроциркуляції залишаються фрагментарними, а часто й протилежними одне одному [10-14].

Отже, питання про реакції системи мікроциркуляції під час розвитку ГП, а також про їх значення у формуванні патологічних змін печінки у переважній більшості морфологічних аспектів залишається відкритим, що обумовлює актуальність і напрямком даного дослідження.

Мета дослідження – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку ультраструктурних змін паренхіматозно-стромальних елементів печінки під час розвитку експериментального ГП з використанням різних доз таурохолату натрію.

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). Для вивчення патоморфологічних змін у печінці внаслідок ГП використовували модель із введенням 50 мкл розчину таурохолату натрію в протоку ПЗ. Для реалізації моделі ГП 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 анти-мезентеричний край дванадцятипалої кишки в панкреатичну протоку вводили 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного й 5%-ного розчину таурохолату натрію. Експеримент виконувався згідно з рекоме-

ндаціями Laukkarinen J.M. зі співавторами [15]. Контрольним тваринам було виконано внутрішньопотокове введення 50 мкл фізіологічного розчину. Після операції проводили ушивання рани передньої черевної стінки. Тварин мертвили за допомогою ефірного наркозу через 1, 4, 8, 12, 24, 48 та 72 години після ін'єкції.

Експеримент відповідав вимогам Закону України №3447-І від 21.02.06 р. „Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тканину печінки використовували для ультраструктурного дослідження.

Для ультраструктурного аналізу тканинні зразки протягом 2 годин фіксували при +2°C в 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію (“SPI”, США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Зрізи контрастували за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа (ТЕМ) ПЕМ-100-01 (“SELMI”, Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 3000 до 12000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [16-18]. Статистичний аналіз проводили із використанням рангового критерію Ван-дер-Вардена [19].

Результати та їх обговорення

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. Динаміка рівня амілази крові в цих групах тварин свідчила про швидке відновлення її рівня після піка концентрації на 24-й годині дослідження (табл. 1).

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 порталних 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 порталних трактів, включаючи судинний компонент, були незначними. У цей час лише поодинокі гепатоцити виявляли апоптогічні, деструктивні або дистрофічні зміни (рис. 1).

Активність амілази крові щурів (од/мл) при експериментальному панкреатиті після введення різних концентрацій таурохолату натрію (M±m)

Час	Концентрація (%)		
	1	2,5	5
1 година	2,25±0,16	2,21±0,26	2,32±0,35
4 години	2,46±0,33	4,92±0,63*	4,83±0,66*
8 годин	2,73±0,47*	5,61±0,66**	6,46±0,72**
12 годин	2,91±0,44*	6,82±0,74**	6,93±0,081**
24 години	3,12±0,46*	6,51±0,74**	7,52±0,81**
48 годин	2,54±0,32	4,53±0,56*	5,32±0,63**
72 години	2,26±0,23	3,94±0,47*	4,31±0,45*

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ у порівнянні з величинами контрольної групи (1,91±0,26 од/мл).

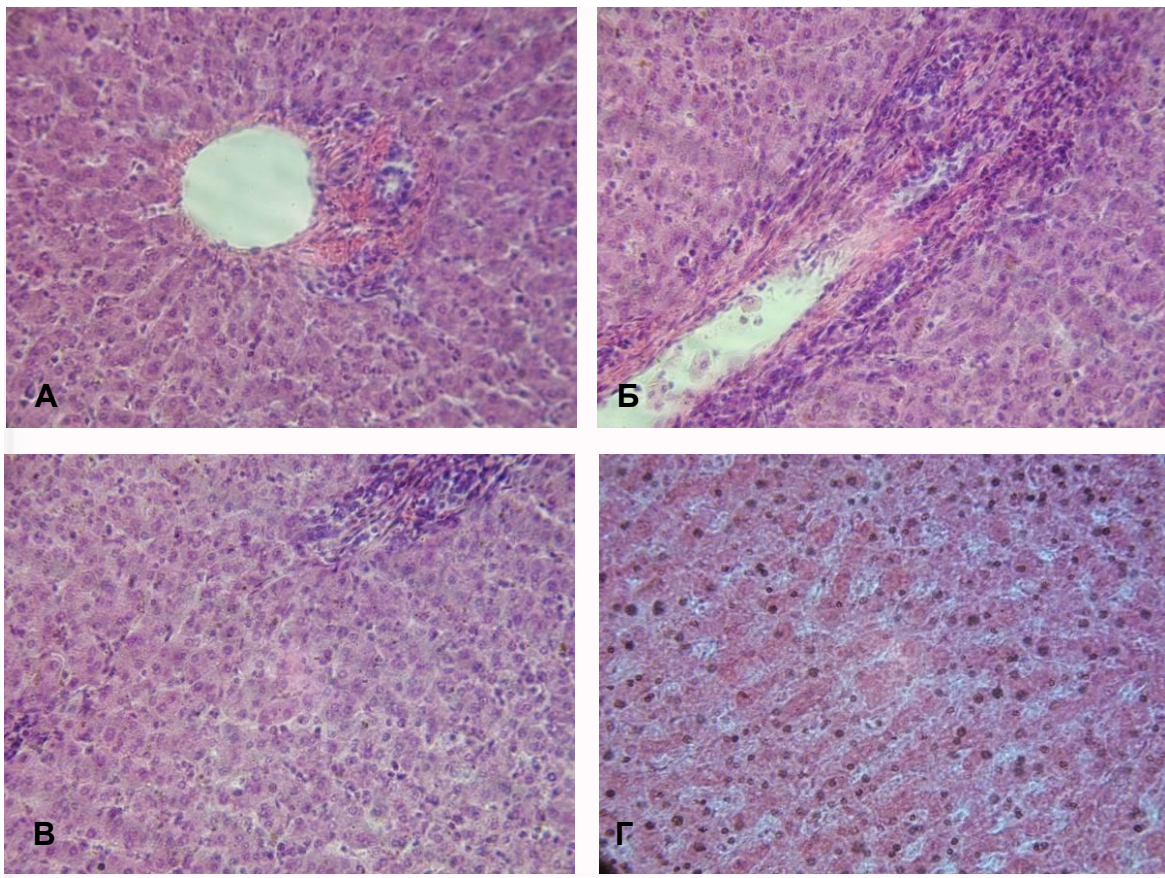


Рис. 1. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після внутрішньопотокового введення таурохолату натрію: А – через 48 годин, концентрація таурохолату натрію 1%; Б – через 48 годин, концентрація таурохолату натрію 5%; В – через 72 години, концентрація таурохолату натрію 2,5%; Г – через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

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 залишались 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 спостерігалося. 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.

При ультраструктурному дослідженні за допомогою TEM печінка тварин контрольної групи після введення 50 мкл фізіологічного розчину не виявляла будь-яких патологічних ознак. Зокрема, загальна структура ядер, цитоплазматичних органел, глікогенових гранул і мембран гепатоцитів відповідала звичайній будові інтактних клітин. Жовчні капіляри та внутрішньорганні жовчні протоки також були без патологічних змін.

Через 1 і 4 години після моделювання ГП за допомогою 1%-ного розчину таурохолату натрію ультраструктурна будова часточок і портальних трактів свідчила про збереження їх нормальної структури (рис. 2).

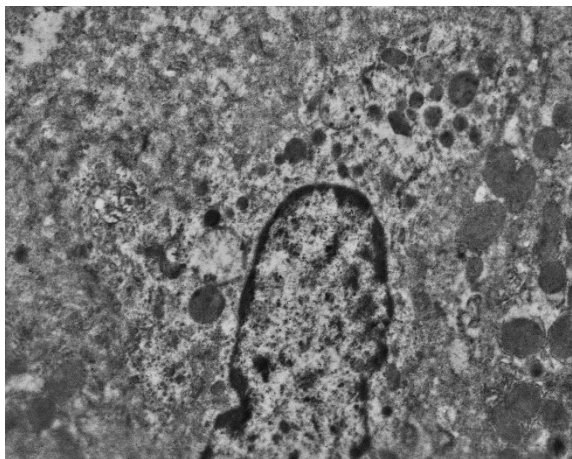


Рис. 2. Метод TEM. Ультраструктура гепатоцитів у центролобулярній зоні часточки печінки щура через 4 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

При моделюванні ГП з використанням 2,5%-ного і 5%-ного розчинів таурохолату натрію через 4 години після ініціації гострого запального процесу у гепатоцитах всіх зон часточок печінки спостерігалася посилення активності ядерного апарату, морфологічним підтвердженням чого було збільшення розмірів ядер, а також розміру і кількості ядерців, що часто тісно контактували з каріолемою і містили переважно гранулярний компонент. В ядерній оболонці визначалися широкі виразні пори. У цитоплазмі гепатоцитів пе-

рипортальної й інтермедіальної зон часточок спостерігалася помірно розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, з цистернами якої асоціювалися численні рибосоми. Виявлялася значна кількість вільних рибосом, що свідчило про посилення біосинтезу білка як для власних потреб клітин, так і на експорт. На зростання біосинтетичної активності клітин вказувала також гіперплазія і гіпертрофія мітохондрій, більшість яких відрізнялися подовженою формою, великим числом крист, матриксом помірної електронної щільності.

Також відзначався тісний топографічний зв'язок мітохондрій з цистернами гранулярного ендоплазматичного ретикулула. Практично в кожному гепатоциті виявлялися добре розвинені компоненти комплексу Гольджі, При цьому мала місце транслокація елементів комплексу з типового навколядерного розташування в зону білярного полюса (рис. 3).

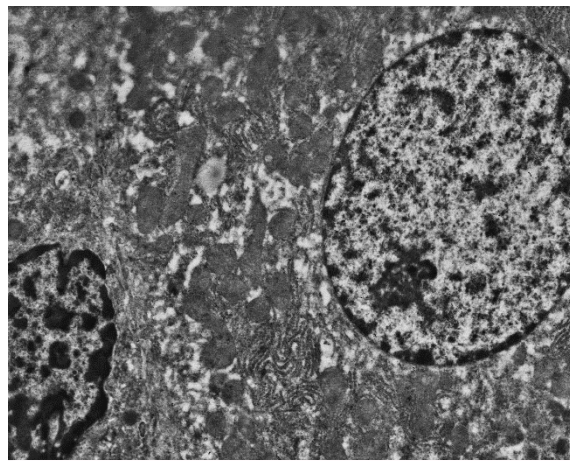


Рис. 3. Метод TEM. Ультраструктура гепатоцитів у центролобулярній зоні часточки печінки щура через 4 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У багатьох гепатоцитах реєструвалися поодинокі дрібні ліпідні включення, що відрізнялися полігональною формою, і поодинокі первинні лізосоми. На васкулярному полюсі спостерігалися численні подовжені микроворсинки.

У центролобулярній зоні часточок печінки чітко простежувалася гетероморфність гепатоцитів як за щільністю цитоплазматичного матриксу, так і за структурою і кількістю органел. Зокрема, поряд з популяцією гепатоцитів із незмінною ультраструктурою і гепатоцитів, що відрізнялися активацією біосинтетичних процесів, виявлялися гепатоцити з реактивними змінами, що виявлялося у формуванні різної величини гранул конденсованого хроматину в ядрах, а також мікровакуолізацією каріоплазми окремих гепатоцитів. Численні мітохондрії характеризувалися набряклим матриксом, різко вираженим поліморфі-

змом, зменшенням кількості крист, тобто спостерігалися ознаки, які вказували на зниження їх енергетичного потенціалу. У цитоплазмі гепатоцитів зростало число профілів мембран агранулярної ендоплазматичної сітки, що вказувало на токсичне ураження печінки. Виявлялися ліпідні включення, що відрізнялися великими розмірами, полігональною формою й електронно-щільною облямівкою. Збільшувалося число первинних лізосом, в місцях їх скупчення спостерігалися деструктивні зміни з боку мітохондрій, при цьому органили набували атипової форми, місцями зазначалося часткове порушення цілісності зовнішньої мембрани мітохондрій.

На протязі від 8 до 24 годин після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію у печінці експериментальних тварин відзначалося пригнічення активності ядерного апарату, зменшення розмірів ядер, а також розміру і кількості ядерців з порушеною ультраструктурою. Кількість ядерних пор зменшувалась у порівнянні з попереднім терміном дослідження. У цитоплазмі гепатоцитів перипортальної й інтермедіальної зон часточок спостерігалася гранулярна ендоплазматична сітка з ознаками обмеженої активності. В цитоплазмі гепатоцитів виявлялися поодинокі вільні рибосоми, що свідчило про послаблення біосинтезу білка. Кількість мітохондрій значо поступалася попереднім термінам. Органили мали видовжену форму, обмежену кількість крист, просвітлений матрикс. Мітохондрії були локалізовані поблизу цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулула. Компоненти комплексу Гольджі мали помірно обмежену виразність з ектопією до біліарного полюса. У багатьох гепатоцитах реєструвалися поодинокі дрібні ліпідні включення, що відрізнялися полігональною формою, і поодинокі первинні лізосоми (рис. 4).

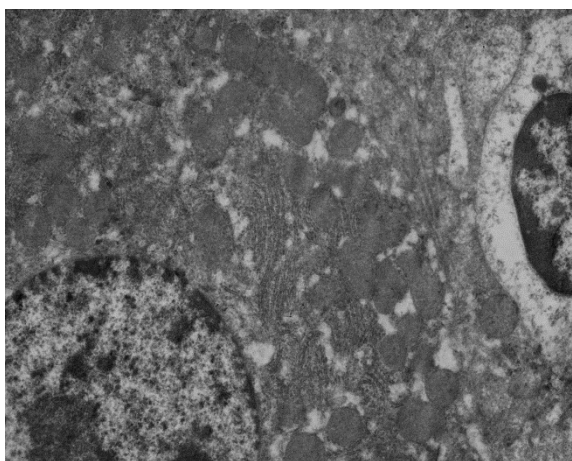


Рис. 4. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 12 годин після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 5000$.

У термін від 8 до 24 годин після введення 2,5%-ного та 5%-ного розчину таурохолату натрію ступінь патоморфологічних змін значно перевищував виразність ушкоджень після внутрішньопотокового застосування 1%-ного розчину чинника. У централобулярній зоні часточок печінки чітко простежувалася гетерогенність гепатоцитів як за щільністю цитоплазматичного матриксу, так і за структурою і кількістю органел. Зокрема, поряд з популяцією гепатоцитів із незміненою ультраструктурою і гепатоцитів, що відрізнялися пригніченням біосинтетичних процесів, виявлялася значна кількість гепатоцитів з ознаками, які вказували на зниження їх енергетичного потенціалу. У цитоплазмі гепатоцитів зростало число профілів мембран агранулярної ендоплазматичної сітки, що вказувало на токсичне ураження печінки. Збільшувалося число первинних лізосом, в місцях їх скупчення спостерігалися деструктивні зміни з боку мітохондрій (рис. 5, 6).

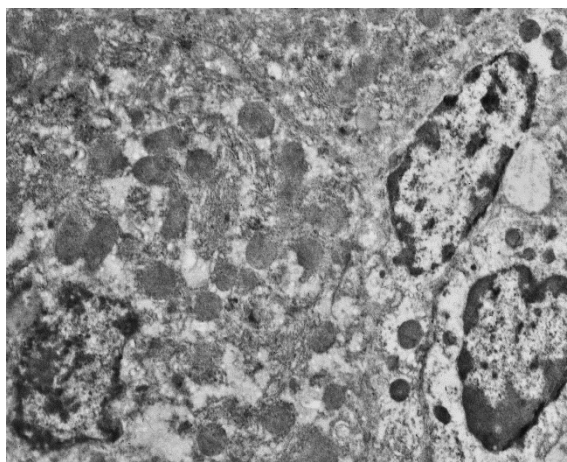


Рис. 5. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 24 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У просвітах синусоїдних капілярів виявлялися зірчасті клітини Купфера, які, будучи органоспецифічним компонентом макрофагальної системи і за фізіологічних умов відіграючи ключову роль в регуляції гомеостазу, значно активізувалися: розміри їх збільшувалися, в цитоплазмі виявлялися численні поліморфні гранули різної електронної щільності. У цитоплазмі сусідніх гепатоцитів зазначалося локальне розрідження цитоплазми, аж до «спустошення» (частковий цитоліз), виявлялися травні вакуолі, щільно оточені первинними лізосомами.

Впродовж 2-ї та 3-ї діб після введення 1%-ного розчину таурохолату натрію ступінь патоморфологічних змін гепатоцитів суттєво зменшувався у порівнянні з попередніми термінами експерименту. Зокрема, відновлювалася актив-

ність ядерного апарату клітин, включаючи ультраструктуру ядерця. Кількість ядерних пор збільшувалась у порівнянні з попереднім терміном дослідження. У цитоплазмі гепатоцитів перипортальної й інтермедіальної зон часточок спостерігалася гранулярна ендоплазматична сітка з ознаками виразної функціональної активності (рис. 7).

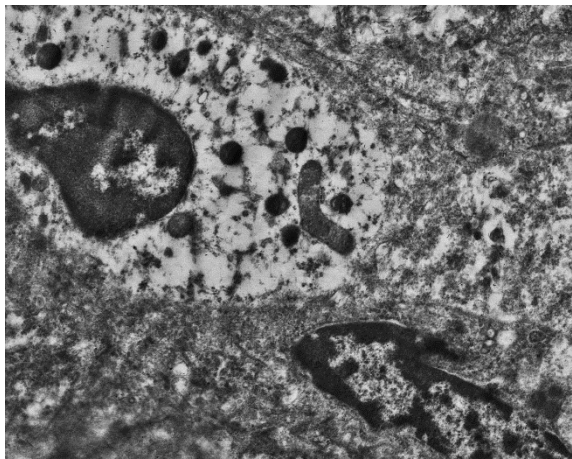


Рис. 6. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 24 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 6000$.

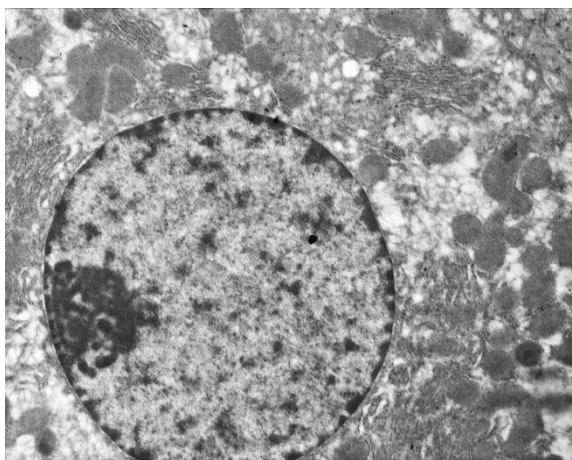


Рис. 7. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 72 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 4000$.

У цитоплазмі гепатоцитів виявлялися численні вільні рибосоми, що свідчило про відновлення біосинтезу білка. Кількість мітохондрій не відрзнялася суттєво від нормальних значень. Органели мали видовжену форму, розвинені кристи, помірну електронну щільність матриксу. Мітохондрії були локалізовані поблизу цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулума. Компоненти комплексу Гольджі мали помірно обмежену виразність з ектопією до біліарного

полюса. У багатьох гепатоцитах реєструвалися поодинокі дрібні ліпідні включення, що відрізнялися полігональною формою, і поодинокі первинні лізосоми.

Через 48 і 72 години після введення 50 мкл 2,5%-ного та 5%-ного розчинів таурохолату натрію ступінь патоморфологічних змін значно перевищував виразність ушкоджень після застоювання 1%-ного розчину чинника. Поряд із суттєвим пригніченням активності ядерного апарату, зменшенням розмірів ядер, розміру і кількості ядерця з порушеною ультраструктурою спостерігалася невелика кількість ушкоджених мітохондрій, які варіювали за формою і мали поодинокі кристи, набряклий матрикс. Поодинокі елементи комплексу Гольджі зберігалися поблизу біліарного полюса гепатоцитів. У багатьох клітинах зустрічалися численні дрібні ліпідні включення, первинні та вторинні лізосоми. У централобулярній зоні часточок печінки зростала гетерогенність гепатоцитів. Поряд з незначною кількістю гепатоцитів із незміненою ультраструктурою і гепатоцитів, що відрізнялися пригніченням біосинтетичних процесів, виявлялася значна кількість гепатоцитів з ознаками, які вказували на зниження їх енергетичного потенціалу. У цитоплазмі гепатоцитів зростало число профілів мембран агранулярної ендоплазматичної сітки, що вказувало на поглиблення токсичного ураження печінки. Збільшувалося число первинних лізосом, в місцях їх скупчення спостерігалися деструктивні зміни з боку мітохондрій, при цьому органели набували атипової форми, місцями зазначалося часткове порушення цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани (рис. 8).

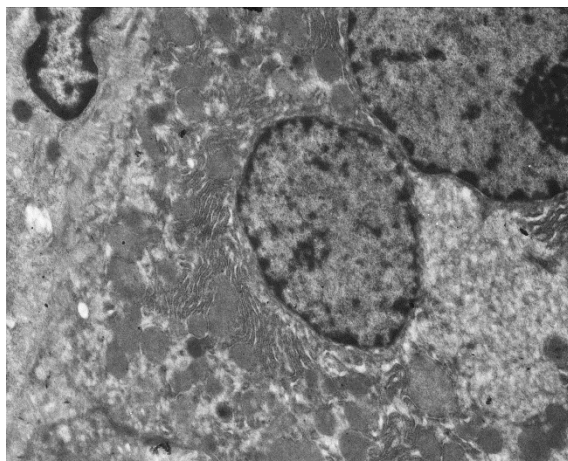


Рис. 8. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 48 годин після внутрішньопроктового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У просвітах синусоїдних капілярів виявлялася значна кількість зірчастих ретикулоендотеліоцитів Купфера з ознаками підвищеної функці-

ональної активності. У цитоплазмі сусідніх гепатоцитів відзначалося локальне розрідження цитоплазми, аж до «спустошення» (частковий цитоліз), виявлялися травні вакуолі, щільно оточені первинними лізосомами.

У моделях ГП після введення 50 мкл 2,5%-ного та 5%-ного розчинів таурохолату натрію у даний термін дослідження жовчні капіляри відрізнялися значною різноманітністю за конфігурацією просвіту, кількістю та розташуванням мікрворсинок, місцями жовчні капіляри набували нерегулярної форми, з край нерівномірним розташуванням мікрворсинок і відкладенням електронно-щільних мас на мембранах. На васкулярному полюсі функціонально активних гепатоцитів реєструвалася велика кількість довгих мікрворсинок, що також спостерігалось в перипортальній та інтермедіальній зонах дольки. Останнє свідчило про посилення міжтканинного обміну поблизу цих поодиноких збережених гепатоцитів.

Підсумок

Ультраструктурні зміни ГМЦР печінки починали виявлятися за 4 години від початку індукції ГП. Упродовж перших 12 годин експерименту відбувалася активація трансендотеліального транспорту в ендотелії синусоїдних гемокапілярів і портальних мікросудин. Від 12 до 24 годин

розвитку ГП ендотеліоцити синусоїдів набували ознак циркуляторної гіпоксії і внутрішньоклітинної дезорганізації органел, втрачали типові міжклітинні контакти між собою та з іншими клітинами печінкових часточок. Від 24 до 72 годин експерименту розвивалися зміни, які залежали від концентрації таурохолату натрію. При мінімальних і середніх концентраціях спостерігалось поступове відновлення структури ГМЦР. У максимальній концентрації таурохолат натрію обумовлював деструкцію мікросудин печінки з прогресуванням крововиливів, сладжуванням еритроцитів і агрегатоутворенням тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень

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

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Нормальний та аномальний морфогенез компонентів серцево-судинної системи людини й експериментальних тварин» (номер державної реєстрації 0114U005592).

Літературні джерела References

1. Plusczyk T, Westermann S, Rathgeb D, Feifel G. Acute pancreatitis in rats: effects of sodium taurocholate, CCK-8, and Sec on pancreatic microcirculation. *Am J Physiol.* 1997;272(2):310-20. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.2.G310.
2. Uhlmann D, Ludwig S, Geissler F, Tannapfel A, Hauss J, Witzigmann H. Importance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of pancreatitis. *Zentralbl Chir.* 2001;126(11):873-8. doi: 10.1055/s-2001-19157.
3. Takeyama Y, Hori Y, Takase K. Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis. *Surgery.* 2015;127(1):55-64.
4. Jilesen AP, Eijck CH, Hof KH. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: a systematic review. *World J Surg.* 2016;40:729-48.
5. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Ultrastructural changes in hemomicrocirculation and pancreatic parenchyma in the development of experimental acute pancreatitis in rats]. *World of Medicine and Biology.* 2017;13(3):114-9. Ukrainian.
6. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Hepatic microcirculation and its role in development of pathological changes of the liver in experimental acute pancreatitis]. *Morphologia.* 2019;13(2):18-26. Ukrainian.
7. Beregoenko IM, Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Microcirculation and pathomorphological changes of pancreas in development of an experimental acute pancreatitis in rats]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2016;2(128):331-5. Ukrainian.
8. Tverdokhleb IV, Beregoenko IM, Zinenko DYU. [Violation of hepatic microcirculation in the development of pathological changes in the liver when modeling acute pancreatitis in rats]. *Eruditio Juvenium.* 2013;4:34-43. Russian.
9. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Ultrastructural characteristics of the hemomicrocirculatory bed and parenchymatous-stromal elements of the pancreas and liver in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate]. *Morphologia.* 2020;14(1):18-26. Ukrainian.
10. Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O. Experimental model of acute pancreatitis in Wistar rat: glucocorticoid treatment profile. *Dig. dis. sci.* 2017;48:1453-64.
11. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J. nutr.* 1984;114:467-71.
12. Jin C, Li JC. Create the mouse model of severe acute pancreatitis induced by caerulein plus

lipopolysaccharide and study on its pathogenesis. Shiyan. shengwu. xuebao. 2003;36:91-8.

13. Yang R, Uchiyama T, Alber TM. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis. Crit. care med. 2004;32:1453-9.

14. Foitzik T, Hotz HG, Eibl G, Buhr HG. Experimental models of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy? Int. j. colorectal dis. 2015;15:127-35.

15. Laukkarinen JM, Van Acker G, Weiss ER. A model of acute biliary pancreatitis induced by retrograde pancreatic duct infusion of Na-taurocholate. Gut. 2007;56:1590-8.

16. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo. [Electron microscopy methods in biology and medi-

cine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.

17. Tverdokhlib IV, Petruk NS, Ivanchenko MV, Silkina JuV, Khripkov IS, Pertseva NO, Shevchenko KM, Goodlett TO, Malkov II, Berehovenko IM, Zinenko DYU, Galaida NO, Varin VV, inventors; State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine». Method of determining the coordinates of ultrastructures in transmission electron microscopy of biological objects. Ukrainian patent UA 83611. 2013 Sep 25. Int. Cl. G01N 1/28. Ukrainian.

18. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc. 2007. 608 p.

19. Lakin GF. Biometriya [Biometrics: 4th ed.]. Moskva : Vysshaya shkola, 1990. 352 p. Russian.

Зіненко Д.Ю., Твердохліб І.В., Зіненко М.Д. Мікроциркуляція та паренхіма печінки в моделі гострого панкреатиту з використанням різних доз таурохолату натрію.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Розвиток гострого панкреатиту не обмежується ізольованим ушкодженням підшлункової залози. Після створення моделей гострого панкреатиту за допомогою різних речовин, що підсилюють секрецію залози, чинять токсичну або місцеву активуючу дію, дослідники показали їх дозозалежний ефект. Питання про реакції системи печінкової мікроциркуляції під час розвитку гострого панкреатиту, а також про їх патогенетичне значення у розвитку патоморфологічних змін підшлункової залози та печінки у переважній більшості аспектів залишається відкритим. **Мета дослідження** – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку ультраструктурних змін паренхіматозно-стромальних елементів печінки під час розвитку експериментального гострого панкреатиту з використанням різних доз таурохолату натрію. **Методи.** Використано різні варіанти моделі гострого панкреатиту з введенням 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного і 5%-ного розчинів таурохолату натрію в протоку підшлункової залози щурів. Морфологічне дослідження печінки проводили через 1, 4, 8, 12, 24, 48 й 72 години після ініціації запалення. **Результати.** В експериментальній моделі 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. **Підсумок.** Протягом 72 годин експерименту при малих і середніх дозах таурохолату натрію на тлі редукції гострого панкреатиту відбувається поступове відновлення структури мікросудин і нормалізація мікроциркуляції печінки. В максимальних дозах (5%-ний розчин) таурохолат натрію обумовлює деструкцію мікросудин печінки з прогресуванням крововиливів, сладжування еритроцитів і агрегатоутворення тромбоцитів, що призводить до блокування мікроциркуляції та розвитку некротичних змін печінкової паренхіми.

Ключові слова: модель гострого панкреатиту, щури, підшлункова залоза, печінка, мікроциркуляція, патоморфологія, ультраструктура.