

**О.Ю.Сіренко
І.В.Твердохліб
Ю.М.Степанов**

Дніпропетровська
державна медична ака-
демія

Ключові слова: моде-
лі гострого панкреати-
ту, щури, підшлункова
залоза, печінка, мікро-
циркуляція.

*Надійшла: 28.04.2011
Прийнята: 26.05.2011*

УДК: 616.361-007.272:616.37:616-005

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНХИМИ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ В УМОВАХ L-АРГІНІНОВОЇ МОДЕЛІ ПАНКРЕАТИТУ

Дослідження проведено в 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. Використана модель із інтраперитонеальним введенням L-аргініну в дозах 3 г/кг, 4 г/кг і 5 г/кг. Вона є однією з найбільш легко відтворюваних моделей експериментального гострого панкреатиту. Єдиної сформульованої теорії патогенезу аргінін-індукованого панкреатиту на даний момент не існує, хоча більшість авторів пов'язують цитотоксичну / цитостатичну дію з синтезом NO з аргініну і його здатністю в реакції з супероксидних радикалів продукувати пероксинітрит, з наступним оксидативним стресом, а також аргінін-обумовленому зміні рівня нейротрансмітерів. 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. – 2011. – Т. V, № 2. – С. 67-74.

© О.Ю.Сіренко, І.В.Твердохліб, Ю.М.Степанов, 2011.

Sirenko O.Yu., Tverdokhlib I.V., Stepanov Yu.M. Morphologic study of liver and pancreatic parenchyma in conditions of L-arginine-induced acute pancreatitis.

Summary. The purpose of current study was to define the role of hepatic microcirculation in development of pathomorphological changes in liver after the onset of acute pancreatitis in rats. To induce acute pancreatitis intraperitoneal injection of 3 g/kg, 4 g/kg and 5 g/kg of L-arginine was used. It is one of the most reproducible ways to model acute pancreatitis. So far explanations of the pathogenesis of arginine-induced pancreatitis were controversial, although most authors associate cytotoxic / cytostatic effects of NO synthesis from arginine which further interacts with superoxide radicals producing peroxy-nitrite, resulting in oxidative stress and arginine-based change in the level of neurotransmitters. We have studied of pancreas and liver were carried out in. Following 1, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours after the injection pancreatic and liver tissues were taken for basic histologic study. Substantial changes in hepatic microcirculation in modeled acute pancreatitis was found to depend on the pathomorphological changes in pancreas. This reaction proceeds in phases: 1) activation of hepatic circulation, which dominates in portal component, while the pancreatic enzyme toxemia occurs; 2) development of inflammatory, dystrophic, destructive and necrotic changes in hepatic tissue in combination with microcirculation disorders, simultaneously with the pancreatic necrotic toxemia; 3) adoptive recovery or decompensation processes in microcirculation system of liver and hepatic parenchyma, which depends on the level of pancreatogenic toxemia.

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

Вступ

Розвиток гострого панкреатиту не обмежується ізольованим ушкодженням підшлункової залози. В основі захворювання лежать асептичний ферментативний некробіоз панкреатоцитів і

ферментна аутоагресія організму з розвитком некрозу, дегенерації підшлункової залози і подальшим приєднанням вторинних патологічних, найчастіше інфекційних, процесів. Найвиразнішими з ранніх клінічних проявів гострого некро-

тичного панкреатиту (ГНП) є панкреатогенний ферментативний шок, печінкова, серцево-судинна і ниркова недостатність, гостра легенева недостатність, енцефалопатія з неврологічними і психічними розладами. В більш пізні строки захворювання розвиваються вторинні гнійно-некротичні процеси: інфекційний перитоніт, вогнищеві некрози стінки шлунка і кишки з перфорацією, утворенням нориць, вогнищеві некрози судинної стінки, вторинні гнійні процеси в ділянках некротичних і геморагічних вогнищ, які можуть поширюватися на діафрагму з розвитком плевриту, гнійно-некротичне розплавлення клітковини заочеревинного простору, парапанкреатичної клітковини. Причиною такої плевровісцеральної патології є пряма та опосередкована дія панкреатогенного комбінованого ендотоксикозу, судинних розладів, а також гнійної інтоксикації, зумовленої вторинною інфекцією на організм в умовах різко порушеного гомеостазу і зниженої загальної реактивності організму (Шевчук М.Г., Шевчук І.М., 2003).

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., Сергеев В.И., 1986; Пенін В.А. і соавт., 1996; Дибиров А.Д. і 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; Акоюн Л.А. і соавт., 1994; Мозжелин М.Е. і соавт., 2001; Шабанов В.В. і соавт., 2001).

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. Можливість індукції панкреатиту у експериментальних тварин за допомогою L-аргініну була встановлена ще в середині минулого сторіччя, проте питання патогенезу даного явища досі залишаються спірними. Здатність аргініну викликати некротичні зміни тканини підшлункової залози має дозозалежний характер, при цьому спостерігаються виражена реакція з боку печінкової мі-

кроциркуляції, пошкодження спостерігаються в тканині нирки і легеневої тканини.

Тривала ін'єкція адекватних доз аргініну експериментальним тваринам веде до деструкції ацинарних клітин підшлункової залози і заміщенню жировою тканиною, однак не веде до фіброзу залози. Єдиної сформульованої теорії патогенезу аргінін-індукованого панкреатиту на даний момент не існує, хоча більшість авторів пов'язують цитотоксичну / цитостатичну дію з синтезом NO з аргініну і його здатністю в реакції з супероксидних радикалів продукувати пероксинітрид, з наступним оксидативним стресом, а також аргінін-обумовленому зміні рівня нейротрансмітерів.

Максимальна виразність ураження підшлункової залози серед інших органів і тканин може бути пов'язана з відносно високою плинністю білків в клітинах підшлункової залози, що призводить до їх імпорту великої кількості амінокислот і нагромадженню високої концентрації L-аргініну. Ендогенний NO бере участь у формуванні набряку в тканині підшлункової залози шляхом збільшення судинної проникності і екстравазації білка. 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.

Отже, 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.

Мета дослідження – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку патоморфологічних змін печінки внаслідок ушкодження підшлункової залози з використанням L-аргінінової моделі експериментального гострого панкреатиту.

Матеріал і 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,

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.

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.

У складі печінки тварин через 1 годину після введення L-аргініну в усіх досліджуваних дозах спостерігалось повнокров'я судин портальних трактів. Синусоїдні капіляри печінкових часточок і паренхіма органу загалом не виявляли помітних змін.

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 ацидофілії. У центральній зоні часточок зустрічалися поодинокі гепатоцити з ущільненими або фрагментованими ядрами. Ознаки запальної інфільтрації не спостерігалися (рис. 1).

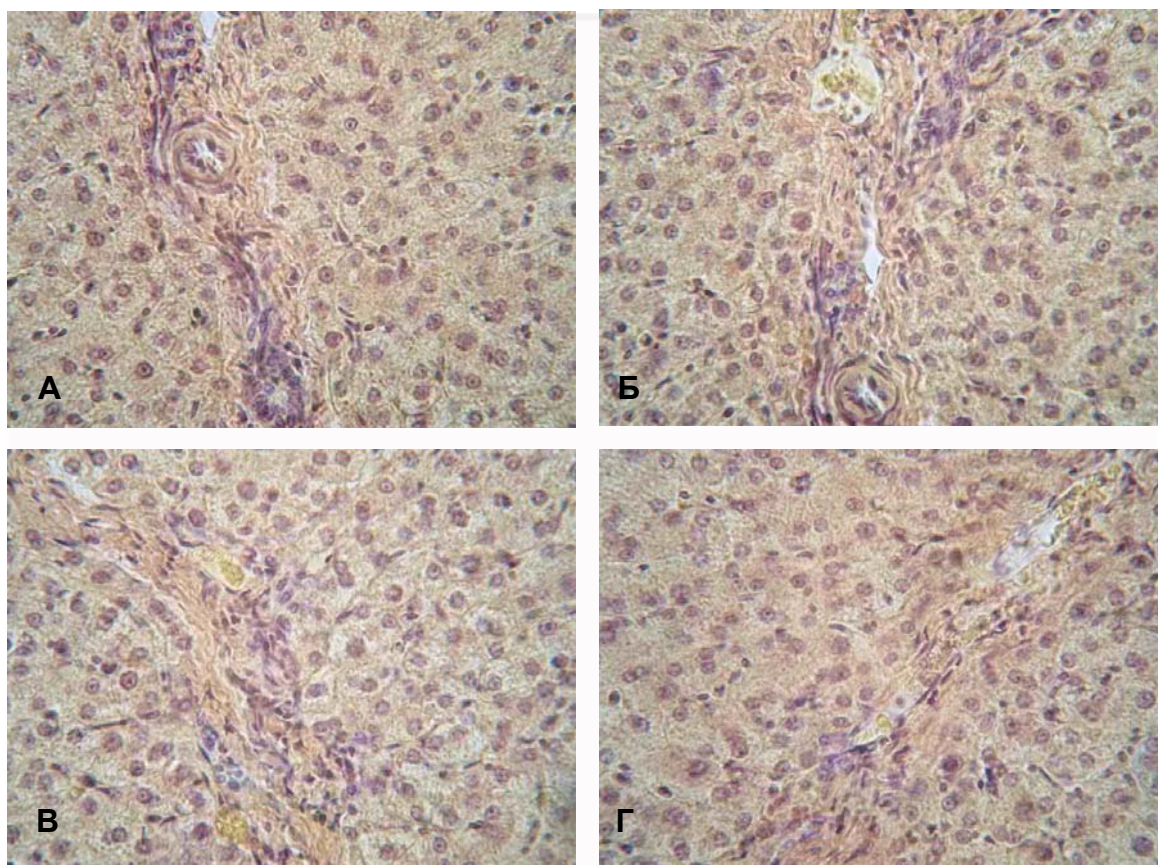


Рис. 1. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 1 годину, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 1 годину, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 4 години, доза L-аргініну 3 г/кг; Г – через 4 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення за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

Перипанкреатична жирова тканина також зазнає змін у вигляді жирового некрозу. Інфільтрація поліморфноклеарних лейкоцитами спо-

стерігається на периферії некротичних ділянок.

Серед ацинусів з нормальною будовою виявлялися групи клітин з деструктивними змінами

різного типу. Найбільш характерною була втрата еозинофілії та базальної базофілії цитоплазми, ущільнення ядра, розширення перинуклеарного простору, полярність клітини порушена, ядро займало центральне положення, межі екзокринних клітин ставали нечіткими. Кількість гранул у панкреатоцитах 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 деструкцію 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.

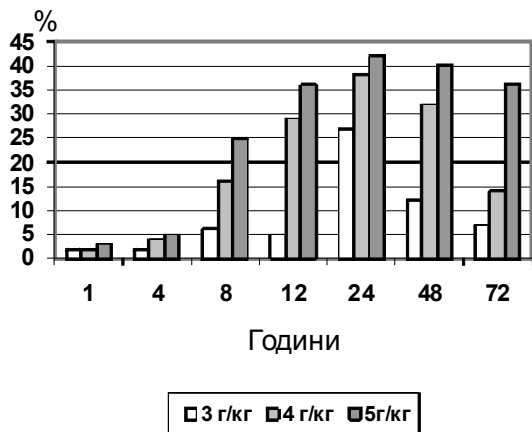


Рис. 2. Відносна кількість (%) некротизованих ацинарних епітеліоцитів підшлункової залози щурів при експериментальному панкреатиті після введення різних доз L-аргініну.

У складі печінки тварин через 1 годину після введення L-аргініну в усіх досліджуваних дозах спостерігалось 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 залишалися без порушень. Гепатоцити набували значної ацидофілії.

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 спостерігалось 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).

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, набряклою 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).

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 екзокринних 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 фіброласти, що свідчило про початок фіброзних змін. Також у стінці артерій 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.

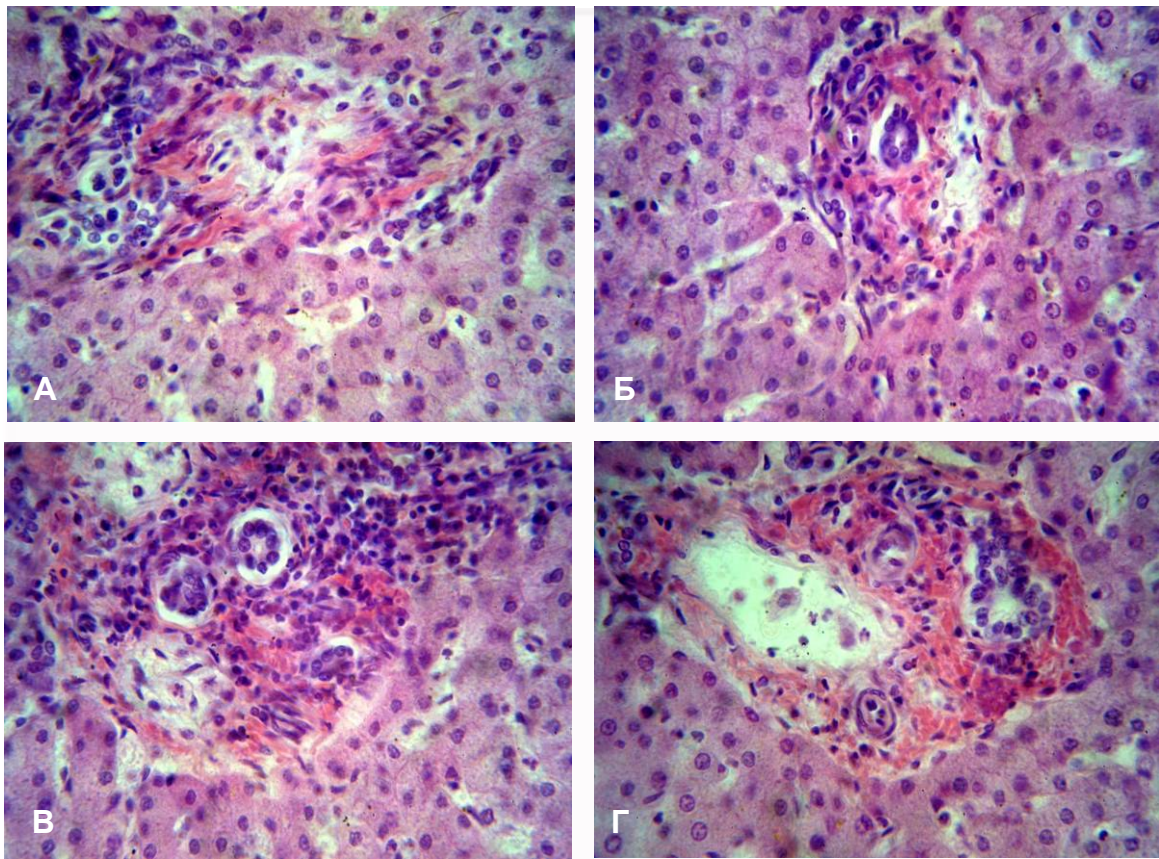


Рис. 3. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 8 годин, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 8 годин, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 12 годин, доза L-аргініну 4 г/кг; Г – через 24 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення гематоксиліном-еозином.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

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).

Підсумок

В експериментальних моделях гострого панкреатиту з інтраперитонеальним введенням різних доз розчину L-аргініну 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.

Таким чином, підтверджується, що роль NO в патогенезі гострого панкреатиту залежить від діючої концентрації NO. До того ж високий рівень активності СОД перешкоджає утворенню

пероксинітриту. При підвищенні концентрації NO до 50 мкмоль / л, як це відбувається через 24 години після введення L-аргініну, здатність СОД конкурувати з NO за супероксид аніон різко знижується і синтез пероксинітриту збільшується,

що супроводжується активацією процесів ПОЛ, зниженням активності СОД, каталази, а також морфологічно підтвердженими ознаками запалення тканини ПЗ (Федорович А.О., 2006).

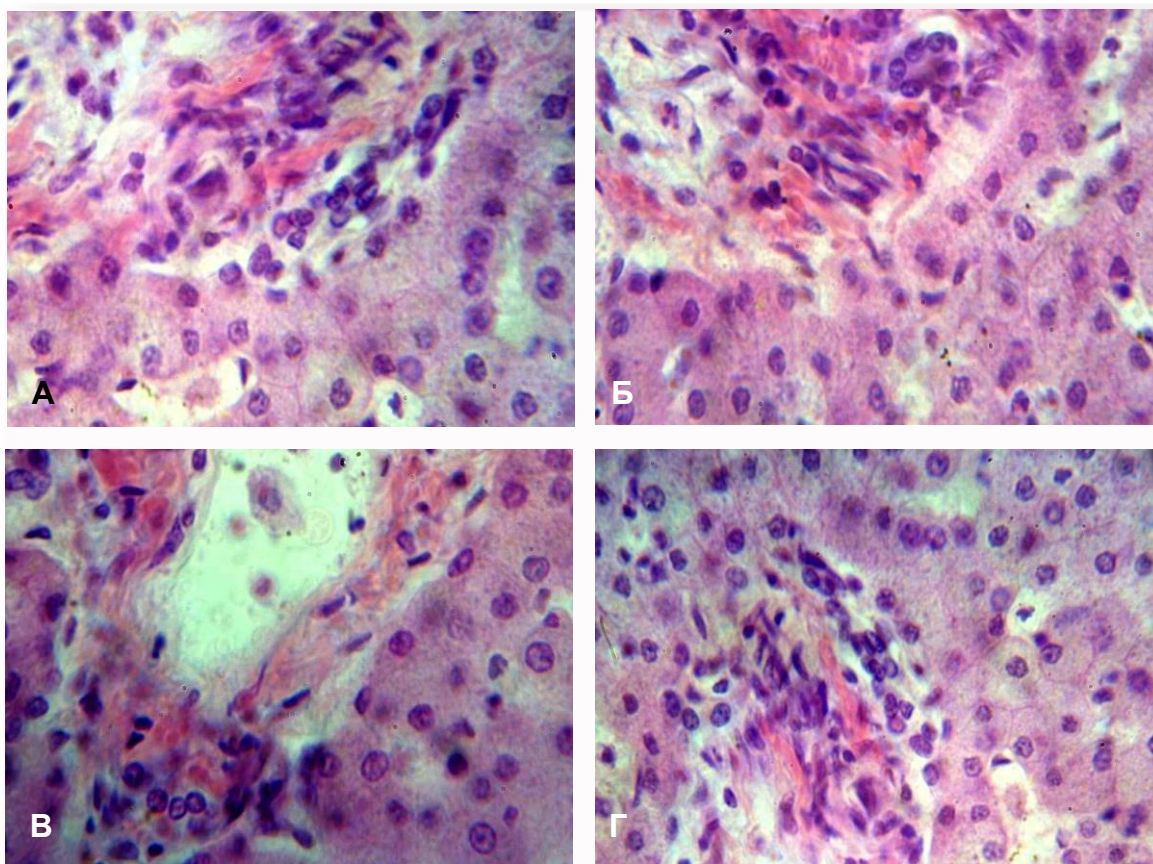


Рис. 4. Стан печінки щурів при моделюванні гострого панкреатиту після інтраперитонеального введення L-аргініну: А – через 48 годин, доза L-аргініну 3 г/кг; Б – через 48 годин, доза L-аргініну 5 г/кг; В – через 72 години, доза L-аргініну 3 г/кг; Г – через 72 години, доза L-аргініну 5 г/кг. Забарвлення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

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження моделі гострого пан-

креатиту спрямовані на з'ясування ультраструктурних основ розвитку даного виду патології.

Літературні джерела

Акопян Л. А. Морфофункціональні зміни в гепатоцитах крыс с експериментальним 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. Сергеенко. - М. : Медицина, 1986. - 240 с.

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

Диагностика нарушений микрогемодинами-

ки при остром панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, А. А. Вахрунин [и др.] // Методология флуометрии. - 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., пере-

раб. 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. Саратиков // *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.

Степанов Ю. М. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // *“Журн. АМН України”*, 2004, т. 10, № 1. - С. 340-352.

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 острым панкреатите / В. А. Пенин, С. И. Емельянов, Г. С. Рыбаков [и др.] // *Хирургия*. - 1996. - № 2. - С. 8-11.

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. - Vol. 49, № 8. - P. 241-250.

Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine / Rajinder Dawra, Rifat Sharif, Phoebe Philli [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. - 2006. -

Vol. 292. - G1009-G1018.

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.

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.

Pancreatic Atrophy: A New Model Using Serial Intra-Peritoneal Injections of L-Arginine / C. P. Delaney, K. F. McGeeney, P. Dervan, J. M. Fitzpatrick // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 1993. - Vol. 28. - No. 12. - P. 1086-1090.

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.

Сиренко О.Ю., Твердохлеб И.В., Степанов Ю.М. Морфологическая характеристика паренхимы печени и поджелудочной железы у крыс в условиях L-аргинин индуцированной модели острого панкреатита.

Резюме. Цель исследования - определить роль печеночной микроциркуляции в развитии патоморфологических изменений печени вследствие повреждения поджелудочной железы с использованием различных моделей экспериментального острого панкреатита у крыс. Использована модель с интраперитонеального введения L-аргинина в дозах 3 г / кг, 4 г / кг и 5 г / кг. Она является одной из наиболее легко

воспроизводимых моделей экспериментального острого панкреатита Единой сформулированной теории патогенеза аргинин-индуцированного панкреатита на данный момент не существует, хотя большинство авторов связывают цитотоксическое/цитостатическое действие с синтезом NO из аргинина и его способностью в реакции с супероксидных радикалов продуцировать пероксинитрит, с последующим развитием оксидативного стресса, а также аргинин-обусловленном изменении уровня нейротрансмиттеров. 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 рядом 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.