

Д.Ю. Зіненко¹
І.В. Твердохліб²

¹ КНП «Міська клінічна лікарня №16» КМР, Кривий Ріг

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро


Надійшла: 07.01.2020

Прийнята: 12.02.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.23-34>

УДК: 616.361-007.272:616.37:616-005

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА ПАРЕНХІМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕЧІНКИ В МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ДОЗ ТАУРОХОЛАТУ НАТРІЮ

Zinenko D.Yu. ✉, Tverdokhlib I.V.  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.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of 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 pancreas and 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 taurocholate into rat pancreatic duct. The morphological research of pancreas and 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 sodium taurocholate (5% solution) 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 parenchyme.

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

Citation:

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):23-34. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.23-34>

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

✉ d.zinenko0606@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «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 калікреїн-кінінової 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 апоптотичним 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 невіршеність 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 [5-8], проте й досі відомості про послідовність структурних і функціональних перебудов системи мікроциркуляції залишаються фрагментарними, а часто й протилежними одне одному [9-14].

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

Мета дослідження – визначити роль печінкової мікроциркуляції в розвитку ультраструктурних змін паренхіматозно-стромальних елементів ПЗ і 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 ПЗ і печінки 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 серединної лапаротомії здійснювали фік-

сацію 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. Експеримент виконувався згідно з рекомендаціями Laukkařinen J.M. зі співавторами [15]. Контрольним тваринам було виконано внутрішньопротокове введення 50 мкл фізіологічного розчину. Після операції проводили ушивання рани передньої черевної стінки. Тварин мертвоїли 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 ПЗ і печінки використовували для ультраструктурного дослідження. Для аналізу стану ПЗ окремо висікали ділянки голівки (дуоденальної частини) та хвоста (гастролієнальної частини) залози.

Для ультраструктурного аналізу зразки ПЗ і печінки 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 (“SELMIP”, 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

При морфологічному аналізі через 1 і 4 години після внутрішньопротокового 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 перичити 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 ГП з використанням 2,5%-ного розчину таурохолату натрію через 1 і 4 години після ініціації гострого запального процесу

спостерігалися більш виразні ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного руслу (ГМЦР) у порівнянні з експериментальною підгрупою тварин після введення 1%-ного розчину таурохолату натрію. Зокрема, цитоплазма ендотеліальних клітин вісцеральних і соматичних гемокапілярів містила значну кількість міковезикул 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 (рис. 1).

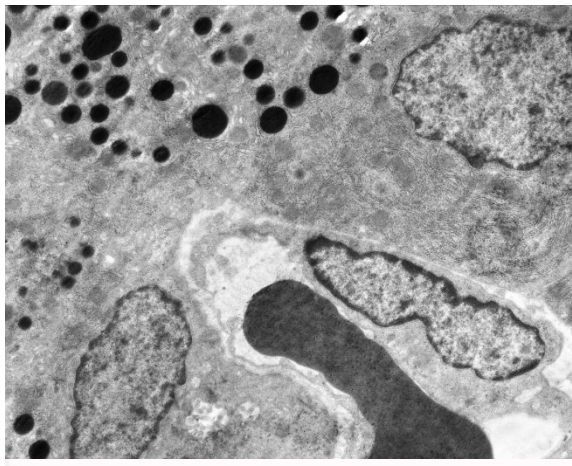


Рис. 1. Метод ТЕМ. Стан мікросудин екзокринного відділу голівки ПЗ щура через 4 години після внутрішньопротокового введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У моделі з внутрішньопротоковим 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 (рис. 2). Означені зміни найбільшою мірою виявлялися в проксимальних відділах ПЗ, поблизу дванадцятипалої кишки.

Протягом від 8 до 24 годин після введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію у ПЗ 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 розширювалися, містили дрібні тромботичні агрегати поряд із численними міковорсинками 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 (рис. 3).

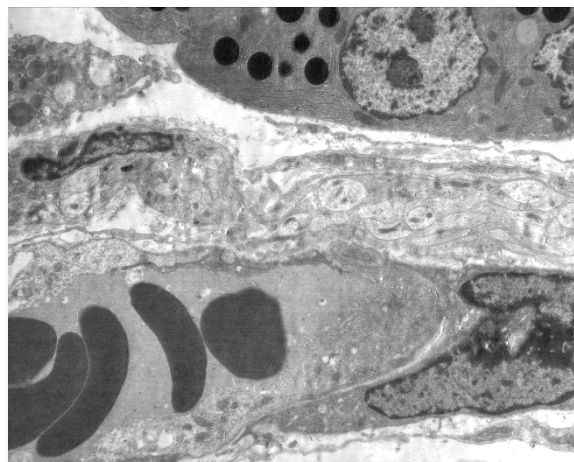


Рис. 2. Метод ТЕМ. Артеріола та ультраструктура ділянки панкреатичного ацинуса голівки ПЗ щура через 4 години після внутрішньопротокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 4000$.

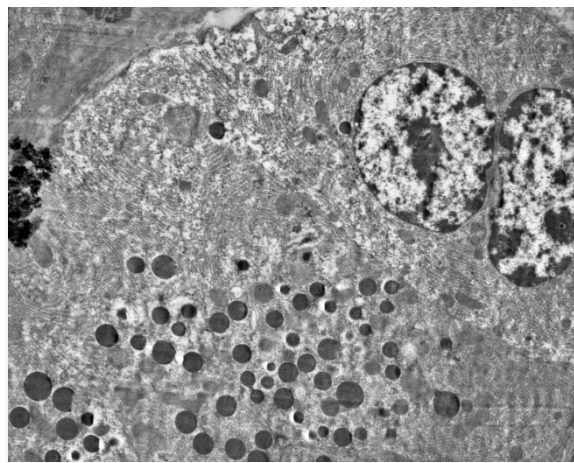


Рис. 3. Метод ТЕМ. Екзокринний відділ хвоста ПЗ щура через 12 годин після внутрішньопротокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

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 складжування 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 (рис. 4).

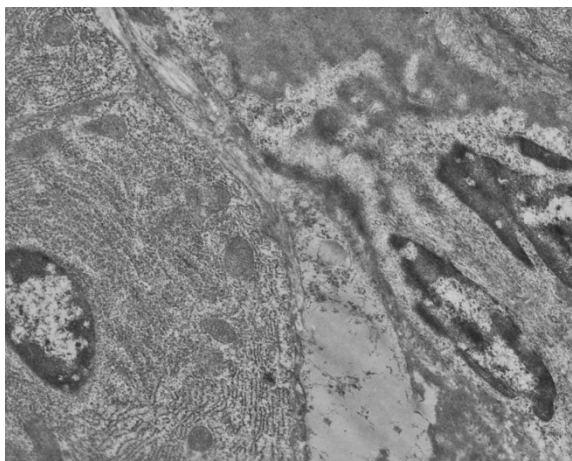


Рис. 4. Метод TEM. Ендокринний відділ голівки ПЗ щура через 12 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У термін від 8 до 24 годин після введення таурохолату натрію в різних дозах дослідження ультроструктури виявило зміни ацинарних клітин ПЗ у вигляді вакуолізації або ущільнення цитоплазми, набряку та пікнозу ядер, набряку і редукції органел, що відповідало некрозу клітини. Переважали панкреатоцити в цілому зі збереженою структурою. Ациноцити знаходилися в різних фазах секреторного циклу, містили 1 або 2 ядра з добре вираженим ядерцем, комплексом Гольджі з ознаками гіперплазії. У деяких клітинах знаходилися ядра з щільною каріоплазмою. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум, локалізований в базальній частині панкреатоцитів, був представлений близько розташованими цистернами. Останні в ряді клітин були розширені, іноді аж до утворення вакуолей (рис. 5).

Тільки в окремих випадках відзначалася втрата паралельного розташування цистерн. У деяких клітинах спостерігалися вакуолі з гомогенним слабо осміюфільним вмістом, аналогічним гранулам прозимогена. Мітохондрії мали видовжену форму і щільний матрикс. В апікальній частині ациноцитів була присутня значна кількість зимогенів гранул. Центральна

ацинарна протока була заповнена помірно осміюфільним гомогенним матеріалом, ультроструктура епітелію міжацинарних проток була збережена. Ознаки дистрофії виявлялися лише в окремих клітинах у вигляді просвітлення цитоплазми, набряку мітохондрій з частковою деструкцією крист. Було характерним розширення ядерних пор, поява мієліноподібних структур, накопичення ліпідів і вторинних лізосом.



Рис. 5. Метод TEM. Ендокринний відділ голівки ПЗ щура через 12 годин після внутрішньопроктового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 6000$.

Через 48 і 72 години після внутрішньопроктового 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 венулярного відділу ГМЦР повністю відновлювався (рис. 6).

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 ПЗ. 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.

У цей термін введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію обумовлювало розвиток деструктивних проявів у складі ацино-

цитів. Хроматин конденсувався в периферійній зоні ядра, ядерна мембрана була деформована, зморщена, тобто були ознаки початку апоптозу. У цитоплазмі спостерігалось збільшення цистерн, заповнених прозимогеном, формування вакуолей великих розмірів з осміюфільним матеріалом середньої щільності. Число гранул зимогенів було значно зменшеним, в деяких клітинах визначався некроз (рис. 7). В інтерстиції ПЗ знаходилися поодинокі нейтрофіли й еритроцити, ліпідні краплі і детрит. Переважав некроз клітин з великою кількістю макрофагів, сегментоядерних лейкоцитів і фібробластів.

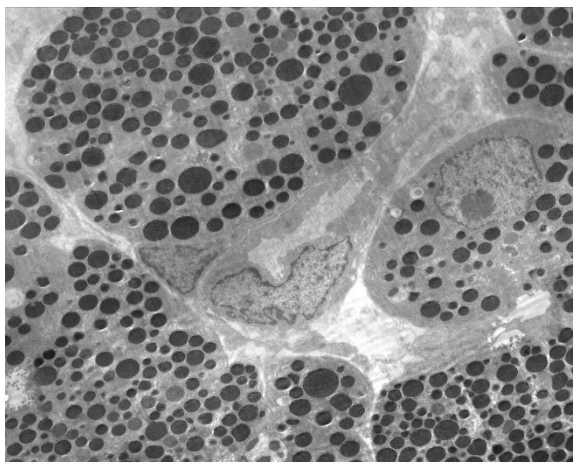


Рис. 6. Метод TEM. Стан мікросудин та епітеліальних клітин екзокринного відділу голівки ПЗ щура через 48 годин після внутрішньопротокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

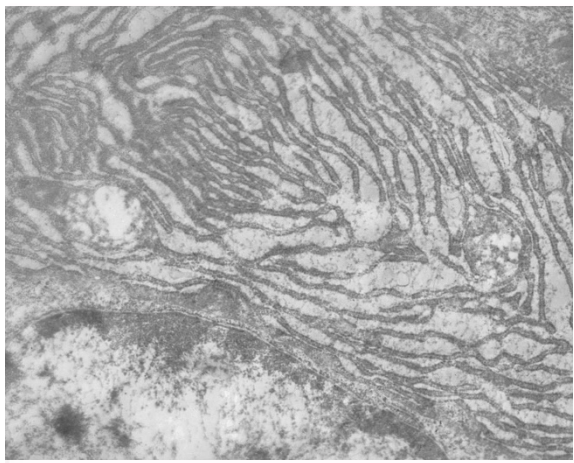


Рис. 7. Метод TEM. Фрагмент інсулоцита голівки ПЗ щура через 72 години після внутрішньопротокового введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 8000$.

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 експери-

менту. У тих тварин, що вижили, спостерігався поширений тромбоз артеріол і мікросудин інсуло-ацинарної портальної системи поряд із дилатацією та спустошенням венулярного відділу ГМЦР. 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 (рис. 8). Через 48 і 72 години після введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію більшість клітин ацинарних і міжацинарних проток були значно змінені, перебували в стані набряку, вакуолізації. У складі поодиноких ациноцитів спостерігалось збереження мінімальної секреторної активності: визначався гранулярний ендоплазматичний ретикулум, невелика кількість гранул зимогенів різного ступеня зрілості, ядрце було зміщене до каріолеми. Зустрічалися окремі клітини панкреатичних острівців у стані некрозу. У всіх полях зору було видно незрілі волокна колагену, фібробласти.

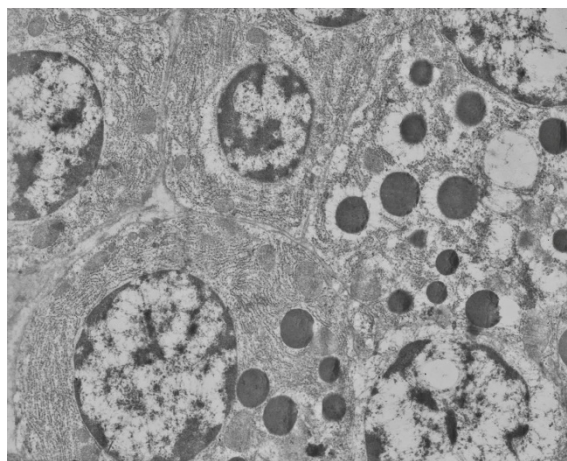


Рис. 8. Метод TEM. Характер ультраструктурних ушкоджень екзокринного відділу голівки ПЗ щура через 72 години після внутрішньопротокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 4000$.

При морфометричному дослідженні електронограм ПЗ з'ясувалося, що через 1 годину після ініціації ГП за допомогою таурохолату натрію в концентраціях 1 % і 2,5 % відносна щільність соматичних гемокапілярів екзокринного відділу голівки ПЗ не змінювалась суттєво у порівнянні з величиною контрольної групи тварин ($15,2 \pm 0,9$ %), але після застосування 5%-ного розчину таурохолату натрію вже через 1 годину спостерігалось достовірне збільшення параметра на 67,1 % ($p < 0,05$) відносно контрольного значення.

Через 4 і 8 годин після введення таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях

відносна щільність гемокапілярів соматичного типу у складі панкреатичних ацинусів ПЗ статистично значуще перевищувала величину контрольної групи, але подальша динаміка змін параметра залежала від дози чинника. Зокрема, після введення таурохолату натрію в концентрації 1 % через 24 години і в подальшому відносна щільність соматичних гемокапілярів активно зменшувалась і наближалась до контрольного значення. Концентрація таурохолату натрію 2,5 % обумовлювала більш істотне зростання досліджуваного параметра через 24 години після ініціації ГП з поступовим його зниженням протягом 2-ї та 3-ї діб експерименту, проте повного відновлення показника не відбувалося: через 72 години він перевищував контрольне значення на 34,9 % ($p < 0,05$). Після застосування 5%-ного розчину таурохолату натрію через 24 години після ініціації ГП у складі екзокринного відділу ПЗ спостерігалось максимальне підвищення відносної щільності гемокапілярів (у 2,7 рази у порівнянні з контролем; $p < 0,05$). Через 48 і 72 години від початку дослідження суттєвої редукції змін параметра не відбувалося.

Кількісний ультраструктурний аналіз ПЗ показав, що через 1 годину після ініціації ГП за допомогою таурохолату натрію в концентрації 1 % відносна щільність фенестрованих гемокапілярів ендокринного відділу голівки ПЗ не змінювалась суттєво у порівнянні з величиною контрольної групи тварин ($17,4 \pm 1,2$ %), проте після застосування 2,5%-ного і 5%-ного розчинів таурохолату натрію через 1 годину експерименту спостерігалось достовірне збільшення параметра відповідно на 49,4 % і 52,3 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольним значенням.

Через 4 і 8 годин після введення таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях відносна щільність гемокапілярів фенестрованого типу у складі панкреатичних острівців ПЗ статистично значуще перевищувала величину контрольної групи, але подальша динаміка змін параметра залежала від дози чинника. Зокрема, після введення таурохолату натрію в концентрації 1 % через 24 години і в подальшому відносна щільність соматичних гемокапілярів активно зменшувалась і наближалась до контрольного значення. Концентрація таурохолату натрію 2,5 % обумовлювала більш істотне зростання досліджуваного параметра через 24 години після ініціації ГП (у 2,4 рази; $p < 0,05$) з помірним його зниженням протягом 2-ї та 3-ї діб експерименту, проте повного відновлення показника не відбувалося: через 72 години він перевищував контрольне значення на 66,7 % ($p < 0,05$).

Після застосування 5%-ного розчину таурохолату натрію через 24 години після ініціації ГП у складі ендокринного відділу ПЗ спостерігалось максимальне підвищення відносної щільності гемокапілярів (у 2,5 рази у порівнянні з контро-

лем; $p < 0,05$) і залишалось таким через 48 і 72 години від початку дослідження.

Морфометричний аналіз показав, що через 1 і 4 години після ініціації ГП за допомогою таурохолату натрію в концентраціях 1 % і 2,5 % чисельна щільність гемокапілярів голівки ПЗ не змінювалась суттєво у порівнянні з величиною контрольної групи тварин (532 ± 44 μm^{-2}), проте після застосування 5%-ного розчину таурохолату натрію через 1 годину експерименту спостерігалось достовірне зменшення параметра на 23,9 % ($p < 0,05$), через 4 години – на 30,5 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольним значенням.

Протягом першої доби дослідження чисельна щільність гемокапілярів у групі тварин, що отримали внутрішньопрокову ін'єкцію 50 μm таурохолату натрію в концентрації 1 %, суттєво не змінювалась і залишалась на рівні контрольних величин. Навпроти, після введення таурохолату натрію в концентраціях 2,5 % і 5 % спостерігалось активне зменшення чисельної щільності гемокапілярів. Зокрема, через 24 години після ініціації ГП досліджуваний параметр поступався контролю на 35,2 % ($p < 0,05$) і 68,0 % ($p < 0,05$) відповідно. На наступних етапах експерименту після введення 2,5%-ного розчину таурохолату натрію спостерігалась стабілізація рівня показника на низкому рівні. Введення таурохолату натрію в концентрації 5 % обумовлювало подальше зниження чисельної щільності гемокапілярів ПЗ. Зокрема, через 72 години від початку ГП даний параметр поступався значенню контрольної групи на 74,6 % ($p < 0,05$).

При морфометричному вивченні площі поперечного перетину соматичних гемокапілярів екзокринного відділу голівки ПЗ через 1 годину після ініціації ГП за допомогою таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях спостерігалось помірне зростання параметра у порівнянні з контрольним значенням ($19,8 \pm 1,6$ μm^2): в концентрації 1 % – на 42,9 % ($p < 0,05$); 2,5 % – на 49,0 % ($p < 0,05$); 5 % – на 62,1 % ($p < 0,05$). Через 4 і 8 годин після введення таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях площа поперечного перетину гемокапілярів соматичного типу у складі панкреатичних ацинусів ПЗ також статистично значуще перевищувала величину контрольної групи, але подальша динаміка змін параметра залежала від дози чинника.

Зокрема, після введення таурохолату натрію в концентрації 1 % через 24 години і в подальшому величина параметра активно зменшувалась і через 72 години експерименту наближалась до контрольного значення. Концентрація таурохолату натрію 2,5 % обумовлювала більш істотне зростання досліджуваного параметра через 24 години після ініціації ГП з поступовим його зниженням протягом 2-ї та 3-ї діб експерименту, проте повного відновлення показника не відбу-

валося: через 72 години він перевищував контрольне значення на 66,7 % ($p < 0,05$). Після застосування 5%-ного розчину таурохолату натрію через 24 і 48 годин після ініціації ГП у складі екзокринного відділу ПЗ спостерігалось максимальне підвищення площі поперечного перетину гемокапілярів соматичного типу (у 2,4 рази у порівнянні з контролем; $p < 0,05$). Через 72 години від початку дослідження суттєвої редукції змін параметра не відбувалося.

Кількісний ультраструктурний аналіз ПЗ показав, що через 1 годину після ініціації ГП за допомогою таурохолату натрію в усіх досліджуваних концентраціях площа поперечного перетину фенестрованих гемокапілярів ендокринного відділу голівки ПЗ не змінювалась суттєво у порівнянні з величиною контрольної групи тварин ($67,3 \pm 4,8 \text{ мкм}^2$).

Через 4 і 8 годин після введення таурохолату натрію в різних концентраціях площа поперечного перетину фенестрованих гемокапілярів у складі панкреатичних острівців ПЗ статистично значуще перевищувала величину контрольної групи, але подальша динаміка змін параметра залежала від дози чинника. Зокрема, після введення таурохолату натрію в концентрації 1 % максимальне зростання параметра спостерігалось через 12 годин експерименту (на 38,2 %; $p < 0,05$) і після цього показник поступово зменшувався до контрольного рівня. Концентрація таурохолату натрію 2,5 % обумовлювала більш істотне зростання досліджуваного параметра через 24 години після ініціації ГП (у 1,8 рази; $p < 0,05$) з помірним його зниженням протягом 2-ї та 3-ї діб експерименту, проте повного відновлення показника не відбувалося: через 72 години він перевищував контрольне значення на 63,4 % ($p < 0,05$). Після введення 5%-ного розчину таурохолату натрію через 24 години після ініціації ГП у складі ендокринного відділу ПЗ спостерігалось максимальне дворазове підвищення площі поперечного перетину фенестрованих гемокапілярів у порівнянні з контролем і залишалось на такому рівні через 48 і 72 години від початку дослідження.

Печінка тварин контрольної групи після введення 50 мкл фізіологічного розчину не виявляла будь-яких патологічних ознак при ультраструктурному дослідженні за допомогою ТЕМ. Зокрема, загальна структура ядер, цитоплазматичних органел, глікогенових гранул і мембран гепатоцитів відповідала звичайній будові інтактних клітин. Жовчні капіляри та внутрішньоорганні 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. 9).

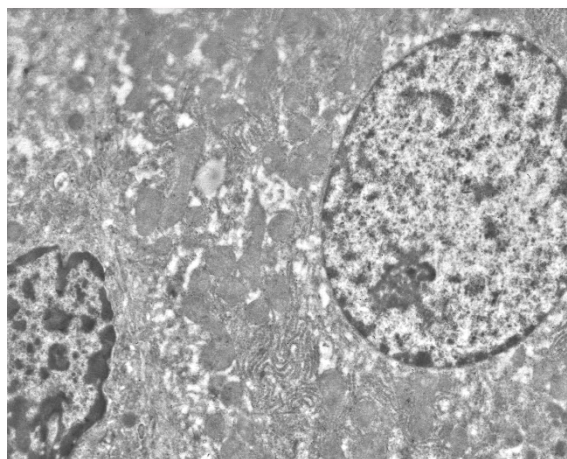


Рис. 9. Метод ТЕМ. Ультраструктура гепатоцитів у центролобулярній зоні часточки печінки щура через 4 години після внутрішньопорокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

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 спостерігалось посилення активності ядерного апарату, морфологічним підтвердженням чого було збільшення розмірів ядер, а також розміру і кількості ядерця, що часто тісно контактували з каріолемою і містили переважно гранулярний компонент. В ядерній оболонці визначалися широкі виразні пори. У цитоплазмі гепатоцитів перипортальної й інтермедіальної зон часточок спостерігалась 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 навколоядерного розташування в зону білярного полюса (рис. 10).

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

У центролобулярній зоні часточок печінки чітко простежувалась гетероморфність гепато-

цитів як за щільністю цитоплазматичного матриксу, так і за структурою і кількістю органел.

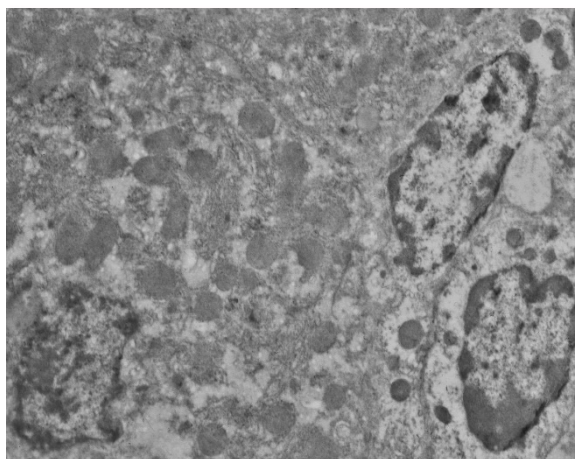


Рис. 10. Метод ТЕМ. Ультраструктура гепатоцитів у центролобулярній зоні часточки печінки щура через 4 години після внутрішньопотокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

Зокрема, поряд з популяцією гепатоцитів із незміненою 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 поліморфізмом, 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 органели набували атипової форми, місцями зазначалося часткове порушення цілості 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 значно поступалася попереднім термінам. Органели 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. 11).

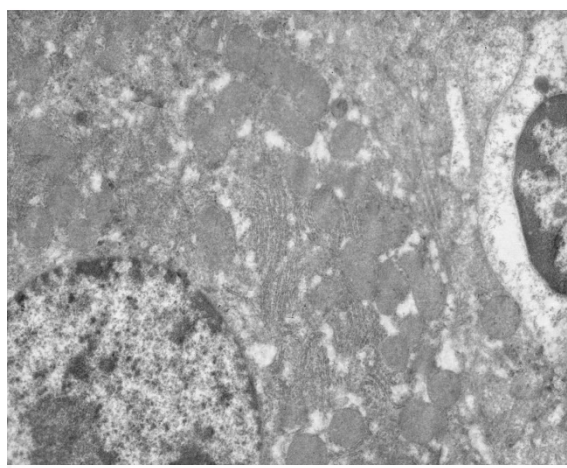


Рис. 11. Метод ТЕМ. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 12 годин після внутрішньопотокового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 5000$.

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 центролобулярній 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. 12, 13).

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.

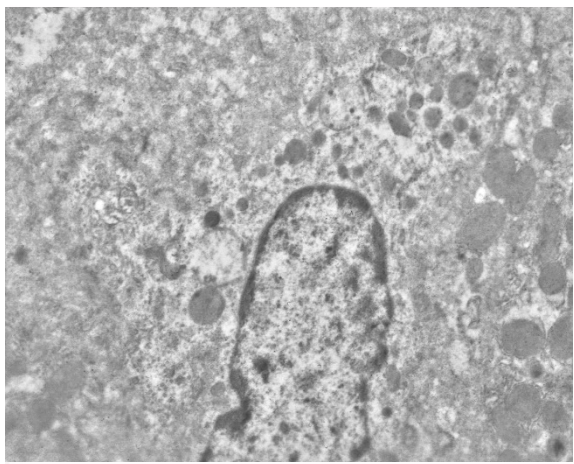


Рис. 12. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 24 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 2,5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

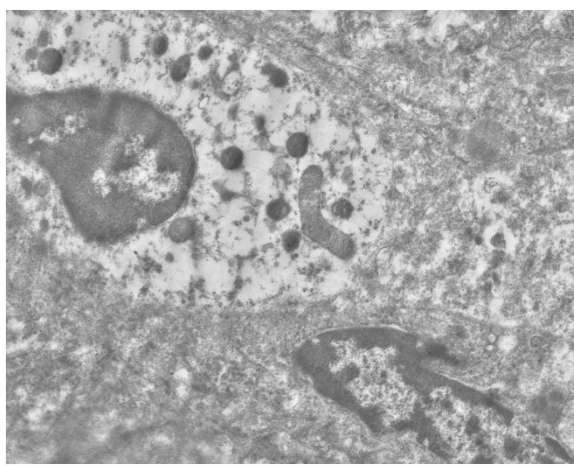


Рис. 13. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 24 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 6000$.

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 активність 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. 14).

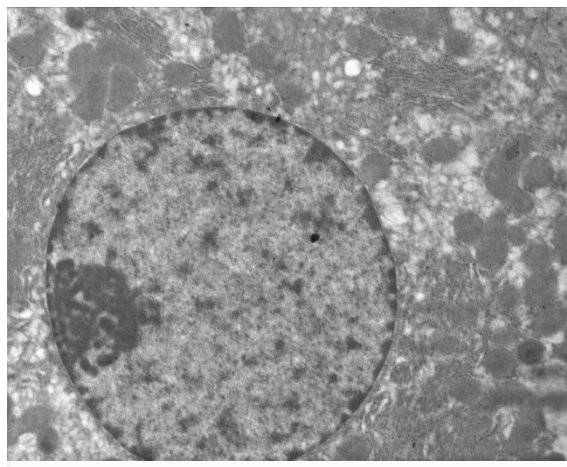


Рис. 14. Метод TEM. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 72 години після внутрішньопроктового введення 50 мкл 1%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 4000$.

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 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.

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 застосування 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 центролобулярній 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. 15).

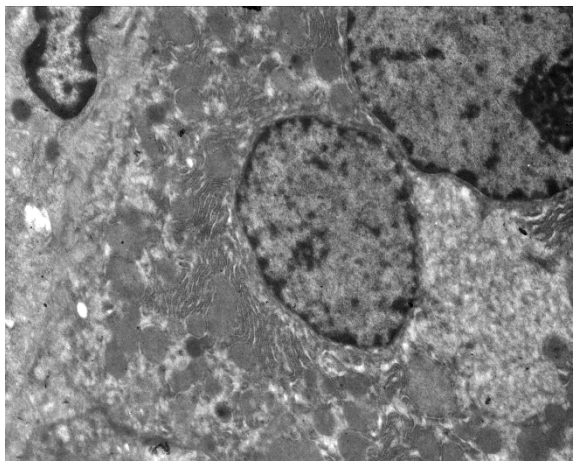


Рис. 15. Метод ТЕМ. Ультраструктурні зміни гепатоцитів щура через 48 годин після внутрішньопротокового введення 50 мкл 5%-ного розчину таурохолату натрію. $\times 3000$.

У просвітах синусоїдних капілярів виявлялася значна кількість зірчастих ретикулоендотеліоцитів Купфера з ознаками підвищеної функціональної 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 мікроворсинок, місцями жовчні капіляри набували нерегулярної форми, з вкрай нерівномірним розташуванням мікроворсинок і відкладенням електронно-щільних мас на мембранах. На васкулярному полюсі функціонально активних гепатоцитів реєструвалася велика кількість довгих мікроворсинок, що також спостерігалося в перипортальній та інтермедіальній зонах дольки. Останнє свідчило про посилення міжтканинного обміну поблизу цих поодиноких

збережених гепатоцитів.

Підсумок

Комплекс ультраструктурних змін мікросудин після введення різних доз таурохолату натрію включав такі характерні зміни, як деформація та деструкція стінки артеріол, гіпоксичне ушкодження фенестрованого ендотелію гемокапілярів панкреатичних острівців і судин інсуло-ацинарної портальної системи, сладжування еритроцитів і тромбоз соматичних гемокапілярів у складі панкреатичних ацинусів з ендотеліальною фрагментацією. Ці зміни були найбільш ранніми ознаками подальшого розвитку патоморфологічного процесу і залежали від концентрації таурохолату натрію. Моделювання ГП із застосуванням таурохолату натрію в концентрації 5 % супроводжувалося високою летальністю тварин (80 %) впродовж трьох діб від початку експерименту за рахунок блокування транскапілярного обміну з паренхімою залози, глибокої деструкції мітохондрій та ультраструктур білкового синтезу ациноцитів, прогресуючого тромбозу мікросудин, посилення міжклітинних проявів панкреатогенної токсемії.

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 спостерігалося 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 науководослідної теми «Нормальний та аномальний морфогенез компонентів серцево-судинної системи людини й експериментальних тварин» (номер державної реєстрації 0114U005592).

Літературні джерела References

1. Petzel M, Hoffman L. Nutrition Implications for Long Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32(5):588-98.
2. Schulz H, Schulz E. Akute pankreatitis – atiologie, pathologische anatomie und pathogenese. *Zschr. inn. med.* 1990;117(8):467-75.
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. Tverdokhle 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. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows arch*. 1997;373:97-117.
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 N-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 medicine : 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. CI. 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. Ультраструктурна характеристика гемомікроциркуляторного русла та паренхіматозно-стромальних елементів підшлункової залози та 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 ПЗ і 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

зи щурів. Морфологічне дослідження печінки і підшлункової залози 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 таурохолат натрію (5%-ний розчин) 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, ультраструктура.

Зиненко Д.Ю., Твердохлеб И.В. Печеночная микроциркуляция и ее роль в развитии патологических изменений печени при моделировании острого панкреатита.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Развитие острого панкреатита не ограничивается изолированным повреждением поджелудочной железы. После создания моделей острого панкреатита с помощью различных веществ, усиливающих секрецию железы, оказывающих токсическое или местное активирующее действие, исследователи показали их дозозависимый эффект. Вопрос о реакции системы печеночной микроциркуляции при развитии острого панкреатита, а также об их патогенетическом значении в развитии патоморфологических изменений поджелудочной железы и печени в большинстве аспектов остается открытым. **Цель** исследования – определить роль печеночной микроциркуляции в развитии ультраструктурных изменений паренхиматозно-стромальных элементов поджелудочной железы и печени развитии экспериментального острого панкреатита с использованием различных доз таурохолата натрия. **Методы.** Используются разные варианты модели острого панкреатита с введением 50 мкл 1%-ного, 2,5%-ного и 5%-ного растворов таурохолата натрия в проток поджелудочной железы крыс. Морфологическое исследование печени и поджелудочной железы проводили через 1, 4, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после инициации воспаления. **Результаты.** В экспериментальной модели 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. **Заключение.** В течение 72 часов эксперимента при малых и средних дозах таурохолата натрия на фоне редукции острого панкреатита происходит постепенное восстановление структуры микрососудов и нормализация микроциркуляции печени. В максимальных дозах таурохолат натрия (5%-ный раствор) обуславливает деструкцию микрососудов печени с прогрессированием кровоизлияний, сладжирование эритроцитов и агрегатообразование тромбоцитов, что приводит к блокированию микроциркуляции и развитию некротических изменений печеночной паренхимы.

Ключевые слова: модель острого панкреатита, крысы, поджелудочная железа, печень, микроциркуляция, ультраструктура.