

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТГИПОТЕРМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Стрельникова С.С.¹, Корсиков Н.А.¹, Долгатов А.Ю.¹, Лепилов А.В.¹, Бобров И.П.¹, Лушникова Е.Л.², Бакарев М.А.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru;

²ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Холодовая травма развивается вследствие действия на организм холода (низких температур). Патологическое действие низких температур может проявляться в виде общего переохлаждения организма, отморожений, а также их сочетания. Все более широкое внедрение и использование в современной медицине гипотермии как метода лечения в некоторых случаях приводит к развитию ятрогенных поражений холодом, при которых контролируемая гипотермия может перейти в неконтролируемую. Среди механизмов некробиотических изменений и причин гибели тканей в результате отморожений выделяют две концепции: теорию непосредственного повреждающего действия низких температур на ткани и теорию альтерации тканей при их отогревании. На современном этапе развития биомедицинских знаний гипотермия рассматривается как стресс, влияющий на орган и весь организм в целом. Одну из главных ролей в поддержании постоянства температуры тела играет эндокринная система. Отдельного внимания заслуживает изучение структурно-морфологической реорганизации поджелудочной железы в условиях гипотермического повреждения. Многие исследования показывают, что структурные изменения наиболее выражены во внешнесекреторной части поджелудочной железы, что указывает на усиление транскпиллярного и белкового обменов. Компоненты внутрисекреторной части органа не подвергаются значительным морфологическим изменениям. Но данные исследования требуют дальнейшей разработки. Поэтому проблема морфологической реорганизации поджелудочной железы в условиях холодового стресса является актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: гипотермия, охлаждение, холодовая травма, стресс, адаптация, эндокринная система, поджелудочная железа.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE PANCREAS IN THE POSTHYPOThERMIC PERIOD. THE RELEVANCE OF THE PROBLEM

Strelnikova S.S.¹, Korsikov N.A.¹, Dolgатов A.Yu.¹, Lepilov A.V.¹, Bobrov I.P.¹, Lushnikova E.L.², Bakarev M.A.²

¹FSBEI HE «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Barnaul; e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru;

²FGBNU «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk

Cold injury develops as a result of the action of cold (low temperatures) on the body. The pathological effect of low temperatures can manifest itself in the form of general hypothermia of the body, frostbite, as well as their combination. The increasing introduction and use of hypothermia as a method of treatment in modern medicine in some cases leads to the development of iatrogenic cold lesions, in which controlled hypothermia can turn into uncontrolled. Among the mechanisms of necrobiotic changes and the causes of tissue death as a result of frostbite, two concepts are distinguished: the theory of the direct damaging effect of low temperatures on tissues and the theory of tissue alteration during their warming. At the present stage of development of biomedical knowledge, hypothermia is considered as a stress affecting the organ and the whole organism. One of the main roles in maintaining a constant body temperature is played by the endocrine system. The study of structural and morphological reorganization of the pancreas under conditions of hypothermic damage deserves special attention. Many studies show that structural changes are most pronounced in the exocrine pancreas, which indicates an increase in transcapillary and protein metabolism. The components of the intrasecretory part of the organ do not undergo significant morphological changes. But these studies require further development. Therefore, the problem of morphological reorganization of the pancreas under conditions of cold stress is relevant and needs further study.

Keywords: hypothermia, cooling, cold injury, stress, adaptation, endocrine system, pancreas.

Целью данного обзора литературы является определение степени изученности структурно-морфологической реорганизации поджелудочной железы в условиях гипотермического повреждения.

Гипотермия рассматривается как расстройство теплового обмена организма, которое характеризуется повреждением механизмов, направленных на регуляцию термогенеза и теплоотдачи. Проявляется снижением температуры тела ниже нормы и ответом организма на раздражитель многочисленными приспособительными реакциями.

При гипотермии снижается скорость обмена веществ, следовательно, уменьшается потребность в кислороде. Благодаря этому гипотермию часто применяют в медицине (как общую, так и местную), во время операций, лечения различных травм и воспалений. При этом организм заранее подготавливают медикаментозно и с помощью различных медицинских методик и аппаратов.

Несмотря на вышеизложенное, гипотермия в обыденной жизни в основном оказывает негативное воздействие на организм и приводит к структурной перестройке организма как единой биологической системы.

Рассмотрим гипотермию как холодовой стресс. С точки зрения патофизиологии стресс – элемент адаптации организма, его звено неспецифической реактивности, направленной на сохранение гомеостаза. Любой раздражающий фактор окружающей среды, воздействующий на организм, вызывает ответную специфическую реакцию, но всегда присутствует и неспецифический компонент, для которого характерно состояние напряжения с последующим формированием адаптивных реакций или, наоборот, срывом адаптации.

Ответная реакция организма на стрессорные воздействия раскрывает процессы формирования адаптации, которые происходят на цитологическом, гистологическом, системном и организменном уровнях. Основным моментом в изменении механизма иммунореактивности при стрессе является повышение активности биологически активных веществ стресс-системы, а именно кортикотрилизинг-гормона, адренкортикотропного гормона, глюкокортикоидов и катехоламина [1, 2].

Стресс, как правило, проходит три этапа – тревога, резистентность и истощение. В первую стадию системы жизнеобеспечения перестраиваются на работу в предельных условиях, активизируются гомеостатические системы регуляции, вовлекаются резервы. Все это приводит к повышению функциональной деятельности клеток, тканей, органов за счет усиленной доставки энергетических и пластических ресурсов, которые необходимы для устойчивости организма к раздражителю – резистентности. При длительном воздействии раздражителя ресурсы организма расходуются, а поддержание гомеостаза происходит за счет

деструкции собственных элементов и структур. Это приводит к третьей стадии – истощению, которое, как правило, заканчивается гибелью [3].

Холодовой стресс – элемент адаптации организма на раздражающий фактор окружающей среды – низкую температуру. Как и любой раздражитель, переохлаждение вызывает перестройку гормонов, преобразовывает продукцию интерлейкинов 1 β , 6, 10 и фактор некроза опухолей α [4, 5].

Также активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, что ведет к выработке и выбросу огромного количества инсулина и тироксина у неподготовленного организма, в то время как у тренированного вызывает запуск катаболизма [6].

Поджелудочная железа представляет собой особенный орган, выполняющий экзокринную и эндокринную функции [7]. Клетки протоков железы составляют значимую часть – около 30% от массы органа у человека – по сравнению с эндокринными клетками, которые составляют всего 1–2% от общей массы [8].

В свою очередь, панкреатические звездчатые клетки составляют около 47% от всех клеточных элементов поджелудочной железы, из которых 4–7% находятся в состоянии покоя. Они имеют интересное строение в виде продолговатых клеток, находящихся по краю ацинуса, с тонкими отростками, плотно прилегающими к базальной части клеток ацинуса [9–11].

Структурно-функциональной единицей экзокринной части являются ацинусы, а эндокринной – островки. Несмотря на различные функции и строение, экзокринная и эндокринная части тесно связаны между собой [12].

Ацинус состоит из секреторного отдела и вставочного протока. Снаружи они обрамлены тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани, включающей в себя кровеносные капилляры, нервные волокна и ганглии. Эндокринная часть делится на отдельные эндокринные клетки, на небольшие ростки эндокринной ткани и на собственно островки Лангерганса [10].

Поджелудочная железа секретирует в кровь гормоны: инсулин, глюкагон, гастрин, соматостатин, панкреатический полипептид, амилин. Железа человека в сутки производит от 50 до 1500 мл панкреатического сока (в зависимости от возраста). Сок, содержащий ферменты, играет важную роль в переваривании питательных веществ. Ферменты расщепляют белки, жиры и углеводы до более простых молекул [12].

Ферменты, вырабатываемые в поджелудочной железе, можно разделить на несколько групп: липолитические, амилитические, протеолитические. К липолитическим ферментам относятся липаза, фосфолипаза А, холинэстераза. Амилитические ферменты – амилаза. К протеолитическим относятся эндопептидазы, экзопептидазы, нуклеолитические ферменты.

Регуляция экзокринной секреции обеспечивается с помощью сложного механизма, осуществляемого не только на системном, но и на местном уровне. Местный уровень по-другому называется паракринным. Паракринная регуляция внешней части железы происходит тремя путями через: инсуло-ацинарную портальную систему кровоснабжения, мембранные контакты соседних клеток, паракринные взаимодействия нервных терминалий с панкреатоцитами.

Рассматриваемая железа является интегрированным, хорошо отлаженным органом, в котором все структуры функционально связаны друг с другом, поэтому рассмотрим ее при гипотермическом воздействии [13, 14].

При анализе результатов исследований холодового воздействия на поджелудочную железу установлено, что кратковременная, неинтенсивная, мягкая гипотермия не вызывала явных патоморфологических изменений, но при этом наблюдалось значительное снижение уровня метаболических процессов. Далее при более агрессивной гипотермии происходили изменения и в экзокринной, и в эндокринной части [15].

Во время опытов криовоздействия на железе четко наблюдалось ледяное пятно, размеры которого зависели от площади и массы, вида ткани, ее гидрофильности и кровоснабжения. Локальное воздействие холода на данный орган вызывает морфологические изменения, характерные для панкреатита [16].

При макроскопическом исследовании поджелудочная железа имела различные изменения. Чаще всего она выглядела набухшей, отечной, цианотичной и дряблой. В некоторых случаях отмечалось геморрагическое пропитывание междольковых прослоек и даже долек железы. Немного чаще наблюдались единичные, мелкоочаговые субкапсулярные кровоизлияния и гиперемия органа. Отек являлся наиболее ранним и ярким проявлением. Некоторые авторы считают, что патоморфологические изменения железы после воздействия гипотермии носят сходный характер с отечно-геморрагической формой острого панкреатита, что морфологически определяется отеком соединительной ткани органа, участками паренхиматозного некроза. Картина изменений зависит от температуры воздействия: чем ниже температура, тем масштабнее площадь криогенного повреждения [16–18].

Микроскопическое исследование показывает еще более яркую палитру изменений. В ближайшее время после охлаждения видны острые изменения в экзокринной части паренхимы железы, а также в интерстициальной ткани.

Морфологически поражается как экзокринная, так и эндокринная части железы. Цитоплазма ацинарных клеток диффузная эозинофильная, граница базальных и апикальных частей стерта, наблюдаются преимущественно зрелые зимогеновые гранулы, вакуоли и везикулы. Происходят гидропическая дистрофия немногих этих клеток, концентрация

миелиноподобных структур, скопление липидных капель, находящихся в парануклеарной зоне, и расширение перинуклеарного пространства клеточного ядра. Междольковая соединительная ткань отечная [19].

При длительном влиянии холода отмечаются нарушение строения ацинусов, повышение количества клеток с оксифильной цитоплазмой без гранул зимогена, крупные интенсивно окрашенные ядра. Гранулы зимогена наблюдаются в некоторых клетках и поддерживают апикальную ориентацию. Через 3 часа после холодовой травмы наблюдается абсолютное нарушение гистологического строения групп ацинусов. Обнаруживаются очаги крупно-глыбчатого распада цитоплазмы клеток. Повреждение этих клеток выражается в виде зернистой фрагментации, а также лизирования цитоплазмы. Большое количество клеток принимают мешотчатую форму, затем заполняются эозинофильной цитоплазматической массой. Видны увеличенные многоядерные ацинарные клетки, не имеющие гранул зимогена. Отмечается выраженное возрастание количества ацинарных клеток с дистрофически трансформированными ядрами. Большое количество ядер пребывает в состоянии деструкции, отмечаются краевая конденсация хроматина с просветлением ядра. Также происходит нарушение структуры ацинусов: они становятся округлыми, цитоплазма становится интенсивно базофильная, гранулы зимогена отсутствуют.

Через 6 часов наблюдаются группы ацинусов с аутолизом и в состоянии мелкозернистого распада структурных образований. Цитоплазма множество клеток компактная диффузно-эозинофильная, отсутствуют пикнотичные и гиперхромные ядра, а также гранулы зимогена. Границы ацинарных клеток размыты, поэтому дольки выглядят, как гомогенная эозинофильная масса.

Через 1 сутки после холодовой травмы в ткани ацинусов выявляются фокусы коагуляционных некрозов, по краю фокусов видны единичные клетки в состоянии некробиоза.

Спустя 1 месяц в ацинусах отмечается полиморфизм: форма круглая, овальная, реже – удлинённая, часть уменьшена в размерах. В большом числе ацинарных клеток заметна дисконкомплексация. Клетки уплощены, ядра смещены от центра к базальной мембране [18].

Островки Лангерганса (различной формы и величины) располагаются между ацинусами поодиночке, от внешне секреторной части железы отделены прослойками соединительной ткани. Эндокриноциты в островках выстроены в виде колонн или рядов и имеют многогранную форму. Клетки полигональные с хорошо выраженными очерченными, большими ядрами, с мелкозернистой, бледно-розовой цитоплазмой в виде узкого ободка. Четко различимы кровеносные капилляры, располагающиеся рядами между клеточных элементов [19].

Большинство исследователей, занимавшихся проблемой холодового повреждения поджелудочной железы, указывают на изменения микроциркуляторного русла в виде гемодинамических и гемореологических нарушений. В межклеточном матриксе, тесно взаимодействуя с нервными окончаниями, свободно лежат кровеносные сосуды внешней части, окруженные коллагеновыми фибриллами.

В части железы, ответственной за эндокринную секрецию, капилляры тесно контактируют с островковыми клетками, имеют истонченную субэндотелиальную зону и утолщенный осмиофильный базальный слой. Набухание ядер и самих клеток эндотелия, просветленная гиалоплазма, количество органелл уменьшены [19, 20].

Во внешней части цитоплазма эндотелиоцитов содержит большое количество микропиноцитозных везикул. Ацинарные клетки («светлые» и «темные») периодически сменяют друг друга. Во внутренней части железы видно большое количество мелких митохондрий, которые имеют гиперосмированный матрикс, что говорит об активации и этих органелл. Микровезикулы видны в достаточном количестве по всей площади цитоплазмы, но большая часть эндотелиоцитов на протяжении от одной фенестры до другой у плазмалеммы базального и свободного края цитоплазмы полностью заполнены микровезикулами, почти всегда сливающимися между собой и с плазмалеммой [15].

Сосуды в островках Лангерганса дилатированы, но скопления эритроцитов с образованием «микроагрегатов» наблюдались достаточно редко [17].

В большинстве случаев обнаруживается острое нарушение микроциркуляции по типу полнокровия сосудов или в виде мелких, периваскулярных геморрагий. Мигрировавшие за пределы сосудистого русла массы эритроцитов с довольно четкими контурами располагаются компактными группами вокруг стенки, изменяя диаметр капилляров. Престазы, стазы в просветах сосудов, а также микроагрегаты эритроцитов. В некоторых сосудах микроциркуляции наблюдаются изменения реологических и коагуляционных свойств крови в виде сепарации форменных элементов и плазмы, а также ее сгущения. Диапедез эритроцитов через сосудистую стенку происходит с сохранением целостности в результате повышения проницаемости вследствие тканевой гипоксии [19, 20].

В клетках ацинарной паренхимы отмечаются дилатированные каналы гранулярной эндоплазматической сети. Рибосомы по всему участку цитоплазмы располагаются одинаково – как в базальной, так и в апикальной части клетки. Данные морфологические особенности говорят о стимуляции биосинтеза для регенеративных процессов патологически дефектных клеток. В междольковой соединительной ткани обнаруживается приличный отек, в просвете дилатированных капилляров наблюдаются сгустки фибрина [20].

Во внешнесекреторной части отмечается увеличение просвета сосудов, перикапиллярные пространства хорошо выражены. В межацинарных капиллярах замечено стояние эритроцитов, на отдельных участках отмечается пропитывание кровью. В междольковой строме – мелкоочаговые кровоизлияния, в капиллярах заметны эритроцитарные сладжи, а в отдельных венах среднего диаметра – тромбоз. В некоторых артериолах отмечены «подушкообразные» выпячивания интимы в просвет сосуда.

После действия холода в выводящих протоках выявлены следующие патоморфологические признаки: набухание эпителиальных клеток на всем протяжении, эпителиоциты кубической либо призматической формы с крупными ядрами, увеличение размеров и числа бокаловидных клеток. Просветы протоков неправильной формы либо фестончатой или звездчатой.

Соединительнотканые междольковые прослойки с явлениями отека, гомогенизированы, резко эозинофильны с фиброзом, очагами жировой ткани, со слабыми клеточными инфильтратами, состоящими из единичных моноцитов и лимфоцитов. В самих дольках отмечаются гомогенизация, фрагментация и набухание эластических и коллагеновых волокон стромы. Определяется отек интерстиция с фокусами скопления небольшого количества масс белковой природы.

Отмечается инфильтрация стромы палочкоядерными лейкоцитами, которые местами проникают в некробиотически измененную паренхиму. Очаги некроза окружены зоной перифокального воспаления, по периферии участков некроза выявляются пролиферирующие фибробласты [19, 20].

Заключение. Анализируя результаты исследований, можно отметить, что действие низких температур на поджелудочную железу приводит к запуску адаптивных процессов и структурно-морфологической реорганизации органа. Однако патогенетическая связь этих изменений друг с другом, их проекция на определенные этапы танатогенеза и вопрос о связи панкреатита с гипотермией остались неизученными. Данные изменения требуют дальнейшего изучения. На современном этапе развития научных знаний особое внимание привлечено к изучению адаптивных реакций, в основе которых может лежать биохимическая и морфологическая реорганизация ядерного аппарата [21–23].

Список литературы

1. Колесникова Л.Р. Стресс - индуцированные изменения жизнедеятельности организма // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. № 4. С. 30-36.
2. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. The Journal of the American Society of Hypertension. 2015. Vol. 28. № 11. P. 1295-1302.
3. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4-2. С. 371-375.
4. Гейн С.В. Шаравьёва И.Л. Влияние холодового стресса на функциональную активность перитонеальных макрофагов мыши в условиях блокады опиатных рецепторов // Российский физиологический журнал им. Сеченова. СПб., 2016. Т. 102. № 2. С. 188-194.
5. Zhang Z., Chen B., Yuan L., Niu C. Acute cold stress improved the transcription of pro-inflammatory cytokines of Chinese soft-shelled turtle against *Aeromonas hydrophila*. Developmental and Comparative Immunology. 2015. Vol. 49. № 1. P. 127-137.
6. Халиков А.А., Саперовская В.Е., Орловская А.В. Микроморфометрические критерии диагностики смерти от гипотермии // Медицинская экспертиза и право. 2015. № 3. С. 32-34.
7. Баранов С.А., Нечаев В.М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // Медицинский Совет. 2017. № 11. С. 148-151.
8. Михеев Ю.А., Евсеев А.В., Канаки А. В. Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология. 2017. № 51 (4). С. 237-245.
9. Можейко Л.А. Механизмы воздействия панкреатит-провоцирующих факторов на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 2. С. 165-171.
10. Можейко Л.А. Роль панкреатических звездчатых клеток в прогрессировании рака поджелудочной железы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018. № 16 (2). С. 125-131.
11. Balazs A., Balla Z., Kui B., Maleth J., Rakonczay Z. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis. Frontiers in Physiology. 2018. Vol. 9. P. 632-639.
12. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы и методы ее оценки // Здоровье ребенка. 2012. № 43 (8). С. 118-122.
13. Можейко Л.А. Влияние сахарного диабета на экзокринную деятельность поджелудочной железы часть 2. Роль нарушений паракринной регуляции в патогенезе

экзокринной панкреатической недостаточности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. № 3. С. 19-20.

14. Khavkin A.I. Relative exocrine insufficiency of pancreas in children. Current Pediatrics. 2012 № 11 (3). P. 108-111.

15. Савищев А.В. Электронно-микроскопическая характеристика поджелудочной железы при изменении температурного режима // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2010. № 4 (16). С. 11-17.

16. Дорошкевич С.В., Дорошкевич Е.Ю., Пивченко П.Г. Опыт криомоделирования патологии поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 8. С. 52-55.

17. Комкова Т.Б., Альперович Б.И., Мерзликин Н.В. Криохирургическое лечение хронического болевого панкреатита: современные аспекты // Бюллетень Сибирской медицины. 2012. Т. 11. № 4. С. 111-115.

18. Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Яушев Т.Р., Вогнерубов Р.Н., Мельникова С.Ю., Воронков С.В., Логвинов С.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014. № 29 (2). С. 71-74.

19. Zafren K. Out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia // Emergency Medicine Clinics. 2017. V. 35. № 2. P. 261-279.

20. Степанян Ю.С., Перминов В.И. Экспертная оценка гистоморфологических изменений поджелудочной железы при смерти от Холодовой травмы // Проблемы экспертизы в медицине. 2004. № 2. С. 25-26.

21. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Гулдаева З.Н., Орлова О.В., Шепелева Н.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов печени крыс после воздействия гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29375> (дата обращения: 24.03.2022).

22. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Бакарев М.А. Влияние среды охлаждения на плоидометрические параметры гепатоцитов белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 2. С. 163-168.

23. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Корсиков Н.А., Гулдаева З.Н., Крючкова Н.Г., Соседова М.Н., Долгатова Е.С., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Тучные клетки при воздействии гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 5.

[Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31160> (дата обращения: 24.03.2022).