

Кузнецова Т.Е., Рыжковская Е.Л., Калиновская Е.И., Басалай А.А.

**ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ**

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

Проведено комплексное морфологическое исследование состояния микроциркуляторного русла поджелудочной железы и сопряженных с ним изменений паренхимы при системном влиянии доксорубицина на модели метаболического синдрома. Установлено, что предварительное моделирование метаболического синдрома усугубляло развитие деструктивных явлений в паренхиме и строме поджелудочной железы, вызванное токсическим действием доксорубицина.

Ключевые слова: поджелудочная железа, метаболический синдром, доксорубицин, микроциркуляция.

T.E. Kuznetsova, E.L. Ryzhkovskaya, E.I. Kalinovskaya, A.A. Basalay

**EFFECT OF DOXORUBICIN ON THE MICROCIRCULATORY BED OF
THE PANCREAS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME**

*Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus*

A complex morphological study of the state of the microcirculatory bed of the pancreas and the associated changes in the parenchyma with the systemic effect of doxorubicin on the model of the metabolic syndrome was carried out. It was established that the preliminary modeling of the metabolic syndrome exacerbated the development of destructive changes in the parenchyma and stroma of the pancreas, caused by the toxic effect of doxorubicin.

Key words: pancreas, metabolic syndrome, doxorubicin, microcirculation.

Метаболический синдром является одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Многочисленные исследования выявили связь между увеличением массы висцерального жира и снижением чувствительности тканей к инсулину. Вследствие чего нарушаются углеводный, липидный и белковый обмен. В этой связи все большее внимание уделяют роли метаболических нарушений в патогенезе, в первую очередь, ряда кардиоваскулярных заболеваний [2, 3]. Функциональное состояние поджелудочной железы имеет значительный удельный вес в развитии

указанных метаболических изменений, и, наоборот, существующие метаболические изменения способствуют нарушению эндокринной и экзокринной функции железы. Поджелудочная железа – орган, который благодаря выполнению внешнесекреторной и внутрисекреторной функций, принимает участие практически во всех физиологических процессах от пищеварения до процессов адаптации. Поэтому изучение ее функционального состояния при метаболическом синдроме приобретает важное значение. Состояние микроциркуляторного русла определяет функциональную активность поджелудочной железы как органа и влияет на выраженность гуморальной связи между элементами экзокринной и эндокринной паренхимы. Патологические изменения в окружающих микрососуды тканях всегда влияют на состояние микроциркуляции и наоборот. Таким образом, существенные преобразования в гемомикроциркуляторном русле органа могут явиться пусковым фактором развития дезадаптивных изменений в клетках паренхимы поджелудочной железы.

Целью исследования явилось изучение механизмов развития сосудистой патологии при системном влиянии доксорубина на модели метаболического синдрома.

Контрольная группа крыс находилась на стандартном рационе питания. Животным 2-й группы моделировали метаболический синдром с использованием восьминедельной диеты с высоким содержанием жиров и углеводов [4]. 3-я группа – крысы, которым после моделирования метаболического синдрома внутрибрюшинно вводили доксорубин в кумулятивной дозе 16 мг/кг, разделенной на 8 инъекций (по 2 мг/кг) в течение 8 недель. Снятие животных с эксперимента производилось через 2 месяца после последней инъекции.

Для светооптической микроскопии использовали окраску гематоксилином и эозином и паральдегидфуксином. Активность ферментов, характеризующих метаболическую активность эндотелиальных клеток артериол поджелудочной железы: сукцинат- и лактатдегидрогеназу определяли

в криостатных срезах по методике Лойда [5]. Исследование микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа MPV-2, оснащенного цифровой фотокамерой Leica DC300F. Оцифрованные изображения обрабатывали с помощью программы Image J. Активность определяемых ферментов оценивали по оптической плотности продукта реакции в цитоплазме. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6. О достоверности различий судили по t-критерию Стьюдента. Для электронно-микроскопического исследования кусочки средней части поджелудочной железы заливали в аралдит по общепринятой схеме. Электронные микрофотографии изготавливались при использовании электронного микроскопа JEM 100 В.

После моделирования метаболического синдрома в поджелудочной железе верифицировался липоматоз междольковых пространств, накопление липидов в плазме крови. Морфофункциональные изменения выявлялись, прежде всего, во всех звеньях микроциркуляторного русла: спазм, краевое стояние лейкоцитов, гибель и слушивание эндотелиоцитов в просвет сосуда, стаз. В эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла параллельно происходит ускорение окисления глюкозы как в цикле Кребса, так и по гликолитическому пути, что указывает на то, что энергообеспечение клеток осуществляется на более высоком уровне. На электронно-микроскопическом уровне в эндотелиоцитах капилляров выявляются признаки повышенного транспорта веществ через стенки сосудов: пиноцитоз, фенестрация, разрыхленность базальных мембран.

Через 2 месяца после введения доксорубина на фоне метаболического синдрома отмечались выраженные дегенеративно-дистрофические изменения в микроциркуляторном русле органа и экзокринной паренхиме (рисунок 1 А, Б).

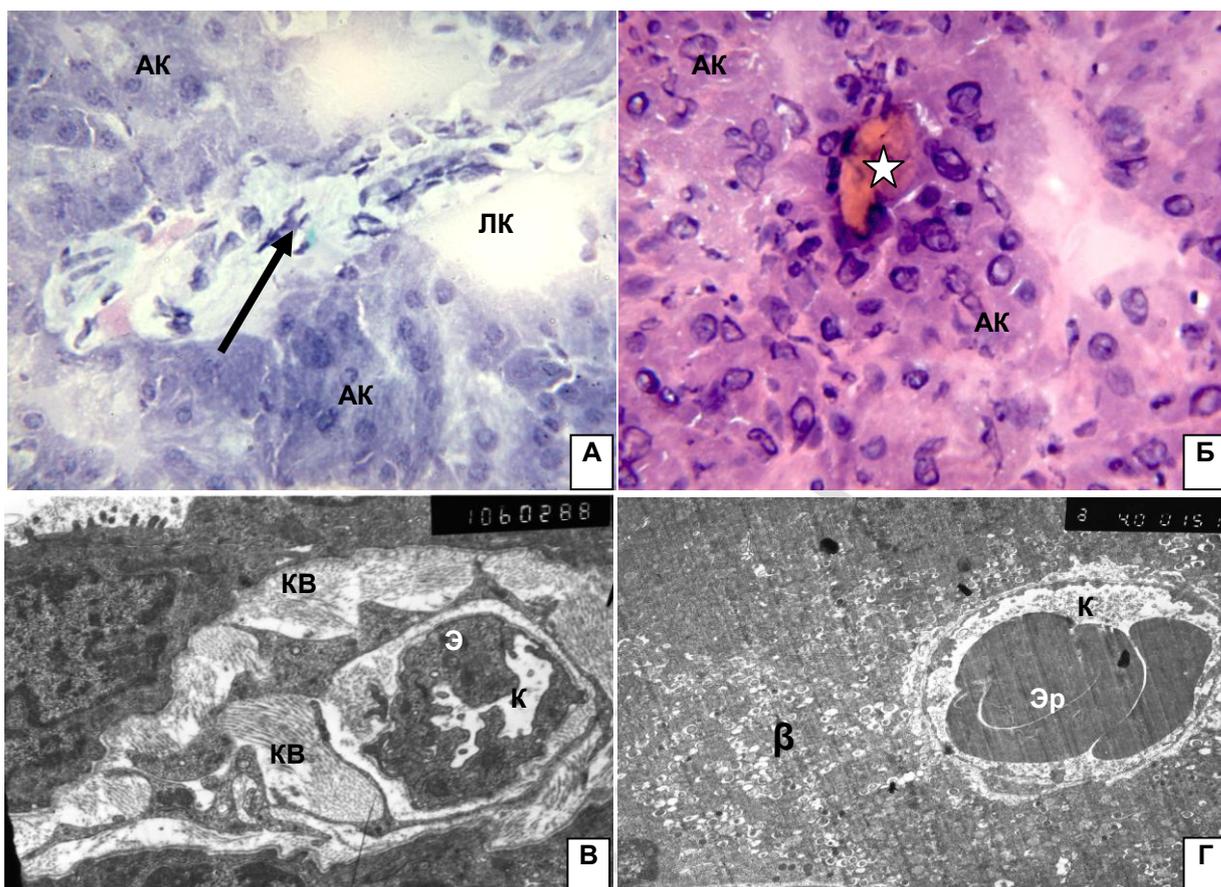


Рис. 1 – Микроциркуляторное русло поджелудочной железы крысы через 2 месяца после действия доксорубина в дозе 16 мг/кг на фоне метаболического синдрома. АК – ацинарные клетки, К – капилляр, КВ – коллагеновые волокна, ЛК – липидные капли, Э – эндотелиоцит, Эр – эритроциты, β – клетки островка Лангерганса, стрелка – разрушенный сосуд, звездочка – диапедез эритроцитов в межклеточное пространство. А – окраска паральдегидфуксином, Б – окраска гематоксилин-эозином, В, Г – электроннограммы. Увеличение: $\times 400$ (А, Б), $\times 10\,000$ (В), $4\,000$ (Г)

Были выявлены глубокие некротические и некробиотические изменения клеток с нарушением ацинарного строения органа. Наблюдался отек внутри- и междольковой соединительной ткани, выраженный междольковый и внутридольковый склероз. В эндокриноцитах островков Лангерганса также выявлялись некробиотические изменения ядер, специфическая зернистость не выявлялась. В островках отмечалась диффузная воспалительная инфильтрация. В микроциркуляторном русле выявлялись существенные патологические изменения, нарушение целостности сосудистых стенок. Отмечался стойкий спазм артериол, стенки их были отечны, склерозированы. Вследствие нарушения межклеточных связей и связей с базальной мембраной обнаруживалась полная или частичная десквамация эндотелия с обнажением

субэндотелиального слоя. В капиллярах выявлялся стаз, отмечался диapedез эритроцитов в интерстициальное пространство. В эндотелиоцитах снижалась активность ферментов, ответственных за энергообразовательные процессы. Активность СДГ была снижена на 27,2 % ($p < 0,05$), ЛДГ – на 9,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями крыс с метаболическим синдромом.

На ультраструктурном уровне отмечался спазм капилляров, часто вплоть до полной облитерации сосудов. В перикапиллярном пространстве наблюдался выраженный фиброз (рисунок 1 В). Иногда стенки сосудов были полностью разрушены, эритроциты и другие форменные элементы крови располагались в строме органа или среди клеток островков Лангерганса. В сохраненных капиллярах часто выявлялся сладж эритроцитов (рисунок 1 Г).

Таким образом, установлено, что в микроциркуляторном русле поджелудочной железы наблюдались признаки развития микроангиопатии, сопровождавшейся выраженными деструктивными изменениями паренхимы вплоть до панкреонекроза. Предварительное моделирование метаболического синдрома у экспериментальных животных усугубляло развитие деструктивных явлений в паренхиме и строме поджелудочной железы, вызванное токсическим действием доксорубицина.

Литература:

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис, 2009. – 184 с.
2. Saely C.H., Koch L., Schmid F., Marte T., Aczel S., Langer P., Hoefle G., Drexel H. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography // *Diabetes Care*. –2006. – Vol. 29, no 4. – P. 901–907.
3. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // *Med. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 95(5). – P. 875-892.
4. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B., Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats // *Scripta Scientifica Medica*. – 2015. – Vol. 47, no 2. – P. 14–21.
5. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. – М.: Мир, 1982. – 270 с.