

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ПРИ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

У статті представлені дані огляду літератури стосовно структури підшлункової залози в нормі та її змін при гіпергастринемії. Приділяється особлива увага морфологічним змінам в панкреатоцитах.

Recent data on structural changes of pancreas gland in normal and hypergastrinic conditions are reviewed, with the focus on the cytology of pancreocytes.

Вступ. Підшлункова залоза (ПЗ) – майже єдиний орган, який завдяки поєднанню зовнішньої секреторної та ендокринної функцій бере участь практично в усіх фізіологічних процесах. Через анатомічні особливості та складність регуляції функцій діагностика різноманітних патологічних станів ПЗ надзвичайно складна [5, 9, 13].

Останнім часом в літературі з'явилося поняття – "кислотозалежні захворювання", і ахлоргідрія віднесена до цього списку [14, 15]. Огляд літератури свідчить про те, що ахлоргідрія є важливою ланкою патогенезу карциноїдів шлунково-кишкового тракту. При зниженні секреції соляної кислоти, за механізмом зворотнього негативного зв'язку, підвищується секреція гастрину G-клітинами антрального відділу шлунка. Гастрин відомий своєю трофічною дією на клітини слизової оболонки шлунка та товстого кишечника, але дослідження змін в підшлунковій залозі при гіпергастринемії майже не проводились [1, 4, 10, 17].

Тому метою нашої роботи було проаналізувати літературні джерела, та дослідити морфофункціональні особливості екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози в нормі та при гіпергастринемії.

Морфологічна характеристика клітин підшлункової залози в нормі. Підшлункова залоза є важливим органом, який забезпечує адекватний перебіг травлення, залозою зовнішньої і внутрішньої секреції. Підшлункова залоза виробляє підшлунковий сік, який по протоці надходить у дванадцятипалу кишку (ферменти для перетравлення білків) і гормони (інсулін, глюкагон) в кров, що регулюють обмін вуглеводів. Це є друга за величиною залоза травної системи зі складною трубчасто-альвеолярною будовою [3, 9, 12, 14].

За гістологічною будовою підшлункова залоза відноситься до ряду альвеолярних. Її дольки розділені між собою пухкою сполучною тканиною, по якій проходять кровоносні і лімфатичні судини, нервові волокна і вивідні протоки. Також тут можна побачити у великій кількості жирові клітини.

Головна протока підшлункової залози вистелена високим одношаровим, а іноді двошаровим циліндричним епітелієм, в якому розсіяні слизові залози. Зовні головна вивідна протока оточена шаром щільної сполучної тканини, яка збагачена колагеновими і еластичними волокнами, які надають протоці міцності. Стінки вивідних проток позбавлені власних м'язових оболонок. Відгалуження головної протоки першого та другого порядків також вистелені циліндричним епітелієм, а більш менші внутрішньодолькові протоки – кубічним епітелієм. Короткі внутрішньодолькові протоки переходять у вставні відділи ацинусів, які мають плоский епітелій [2, 15, 17].

Епітеліальні клітини, які вистеляють різні відділи вивідних протоків, ідентичні між собою за будовою і відрізняються один від одного лише висотою. Ці клітини малоструктурні і містять вузьку кайму світло забарвленої цитоплазми, невелику кількість рибосом, невеликі за розміром вакуолі ендоплазматичного ретикулюма, а також незначну кількість дрібних мітохондрій і погано сформований комплекс Гольджі. В апікальній частині клітин спостерігається відносно більш вакуолі, особливо у клітинах великих протоків. Це розглядається як

доказ їх секреторної діяльності. Гістологічно залоза складається з окремих часточок, до складу яких входять екзокринні та ендокринні частини. Між часточками органу знаходиться міжчасточкова сполучна тканина. В останній містяться вивідні протоки, кровоносні, лімфатичні судини та нервові закінчення.

Екзокринна частина формує панкреатичні ацинуси, які займають основну частину паренхіми підшлункової залози. Ацинуси мають витягнуту та округлу форми. Вони відокремлюються один від одного тонким прошарком ретикулярної тканини, в якій знаходяться капіляри, що оточують густою сіткою ацинуси. Екзокринна частина в своєму складі має внутрішньочасточкові, міжчасточкові та загальну панкреатичну протоки. Ендокринна частина представлена дрібними клітинами, скупчення яких називають "острівці Лангерганса". Вони розташовані всередині часточок, мають різну величину та найчастіше округлу форму. Такі острівці оточені тонким прошарком сполучної тканини. Острівці складаються із ендокринних клітин – інсуліноцитів, між якими знаходяться кровоносні капіляри. Саме сюди в першу чергу потрапляють інсулярні гормони.

Інсуліноцити на відміну від ацинозних клітин мають менші розміри. В їх цитоплазмі в міру розвинута гранулярна ендоплазматична сітка, але добре комплекс Гольджі, мітохондрії і секреторні гранули. Ці гранули за своїми фізико-хімічними та морфологічними властивостями неоднакові в різних клітинах острівців. На цій основі серед інсулярних клітин розрізняють 5 основних видів: (В)-клітини (базофільні), альфа (А)-клітини (ацидофільні), дельта (D)-клітини (дендритні), D₁-клітини (аргірофільні), і PP-клітини [5, 13].

Крім екзокринних (ацинозних) та ендокринних (інсулярних) клітин, в дольках підшлункової залози описаний ще один тип секреторних клітин – проміжні, або ациноостровкові, клітини. Про їх походження ведуться дискусії. Найвірогідніше це самостійний тип клітин. Вони розташовуються групами навколо острівців серед екзокринної паренхіми. Характерною особливістю проміжних клітин є наявність в них гранул двох типів – великих зимогенних, притаманним ацинозним клітинам, і дрібних, характерним для інсулярних клітин (А, В, D, PP).

Згідно одному із припущень, ациноострівні клітини виділяють у кров трипсиноподібні ферменти, які звільняють із проінсуліна активний інсулін [3].

Підшлункова залоза не має власної артеріальної системи. Її кровопостачання здійснюється за рахунок артеріальних гілок, що відходять від загальної печінкової, селезінкової та верхньої брижової артерій. Їх гілки анастомозують між собою, утворюючи потужну позаорганну та внутрішньоорганну артеріальну сітку. Венозна система підшлункової залози за своїм об'ємом значно переважає над артеріальною, що забезпечує швидке відведення крові від органа в різних напрямках. Уся венозна кров, яка відтікає від підшлункової залози, надходить у ворітну вену. Лімфатична система підшлункової залози складається з внутрішньо- та екстраорганної сіток, через які лімфа надходить у лімфатичні вузли першого порядку (передні й задні підшлунково-дванадцятипалі), а далі – в лімфатичні вузли другого

порядку (перед-аортальні, міжаортальні, ретрокавальні, латерокавальні та біля воріт обох нирок), які дають початок правій і лівій грудній протоці. Іннервація підшлункової залози здійснюється за рахунок симпатичної (великих і малих черевних нервів) та парасимпатичної (блукуючих нервів) нервової системи [3, 5, 9].

Понижена кислотність в шлунку, та, як наслідок, гіпергастринемія. Гіпергастринемія – це підвищена секреція гастрину G-клітинами астрального відділу шлунка. Причини гіпергастринемії можуть бути різні: гастринома, гіпохлоргідрія і ахлогідрія із хворобою Аддісона-Бірмера або без неї, неповне видалення антрального відділу при резекції шлунка, гіперплазія чи гіпертрофія G-клітин антрального відділу шлунка, печінкова недостатність, резекція тонкої кишки, стеноз пілоричного відділу, феохромоцитома тощо [1, 2, 6, 10].

У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона джерелом гіпергастринемії є гіперплазовані A-клітини островків підшлункової залози, які секретують гастрин [12, 13].

В нормі регуляція секреції гастрину здійснюється за рахунок механізму від'ємного зворотнього зв'язку: виділення соляної кислоти інгібує роботу G-клітин антрального відділу шлунка, які секретують гастрин. Ахлогідрія визначає безперервну стимуляцію G-клітин та їх гіперплазію [2, 4, 6, 10]. Підвищений рівень гастрину має трофічну дію на слизову оболонку шлунка, і приводить до розвитку карциноідів, а перш за все, до гіперплазії ECL-клітин.

Зміни в клітинах підшлункової залози, викликані гіпергастринемією. Зміни функціонального стану ПЗ спостерігаються при гастродуоденальній патології і знаходяться в прямій залежності від морфофункціональних уражень шлунка та дванадцятипалої кишки.

Гастрин має трофічну дію на клітини шлунково-кишкового тракту. Він збільшує секрецію секретину, холецистокініну, соматостатину та ряду інших гормонально активних шлункових та панкреатичних пептидів, а також секрецію ферментів [5].

Рецептори до гастрину наявні і в підшлунковій залозі. Підвищений рівень гастрину в крові стимулює проліферативні процеси в панкреатитах.

Патоморфологічний процес в тканинах ПЗ проходить 3 стадії: інтерстиційний набряк, некроз (жировий або геморагічний) і секвестрація (процес відторгнення некротичної ділянки від оточуючих живих тканин) [9].

Морфологічні зміни в підшлунковій залозі при гіпергастринемії полягають у: появі інтерстиційного набряку (в основі якого лежить порушення відтоку лімфи і підвищення тиску в системі лімфатичних судин ПЗ в поєднанні з порушеннями екскреторної (частіше всього) та інкреторної (рідше) діяльності); в інтра- й перипанкреатичній проліферації жирової тканини, у ліпоматозі ПЗ; судинному склерозі; перидуктальному й перилобулярному фіброзі з облітерацією та блокадою лімфатичних капілярів, що в кінцевому результаті призводить до стау панкреатичного секрету.

Спостерігається гіперплазія *острівних клітин* підшлункової залози, нагромадження вакуолеподібних структур у цитоплазмі панкреатоцитів, розширення міжацинарного простору [12, 15, 17].

Серед *ацинусів* можуть з'являтися групи клітин з деструктивними змінами різного типу. Клітини втрачають еозинофільність, порушується полярність екзокриноцитів, ядро зміщується до центру клітини. В клітинах порушується ядерно-цитоплазматичне співвідношення, відбувається ущільнення ядра, розширення перинуклеарного простору. Межі екзокринних клітин можуть ставати нечіткими. Кількість гранул у панкреатоцитах різко зменшується, що говорить про "екзокринну недостатність під-

шлункової залози" [7, 11, 16]. При тривалому патологічному процесі можуть з'являтися некротичні ознаки, включаючи деструкцію ядерної та плазматичної мембран. Виявляються ознаки розпаду ядра на фрагменти.

У зонах деструкції ацинусів ПЗ, незалежно від ступеня тяжкості ушкодження, спостерігається запальна інфільтрація макрофагами, нейтрофільними гранулоцитами та лімфоцитами, великою кількістю фібробластів, ущільнення міжклітинного матриксу з появою в ньому фібрил колагену I і II типу [5, 8, 11].

У складі артеріолярної і капілярної ланок мікроциркуляторного русла може відзначатися пошкодження судинної стінки і периваскулярний набряк.

Особливу увагу привертає високий рівень порушень зовнішньої секреторної функції підшлункової залози. При ахлогідрії порушується екзокринна функція підшлункової залози, що приводить до розвитку стеатореї – порушення травлення жирів. Це може бути наслідком недостатнього синтезу та секреції ліпази екзокриноцитами ПЗ [14, 16].

Додатковим патогенетичним фактором може бути синдром надлишкового росту бактерій, що розвивається в результаті зниження секреції соляної кислоти [9].

Можливі методи профілактики змін в панкреатитах при гіпергастринемії.

Можна припустити, що одним з методів профілактики розвитку патологічних процесів в підшлунковій залозі може бути розробка методів блокади проліферуючої дії гастрину. Перспективним в даному відношенні є агоніст PPAR γ рецепторів піоглітазон, який контролює клітинну диференціацію, і блокує проліферуючу дію гастрину [18-22].

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с. 2. Л.И. Аруин, Л.Л. Кауплер, В.А. Исаков. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Трида-Х, 1998. – 484 с. 3. Бабак О.Я., Губергриц Н.Б., Звягинцева Т.Д. Заболевания поджелудочной железы: современный взгляд на проблему // Здоров'я України. – 2006. № 5. – С. 24–25.
4. Берегова Т.В., Цирюк О.І., Вороніна О.К., Кухарський В.М., Овчарик Т.В. Структурно-функціональні зміни в шлунку, викликані тривалою гіпергастринемією, та пошук методів їх профілактики // Тези доповідей IV Міжнародної конференції "Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології", присвяченої 90-річчю від дня народження П.Г. Богача. – 2008. – С. 43–44.
5. Борисенко М.І. Стан підшлункової залози при хронічних захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей // Нова медицина. – 2003. – № 2. – С. 52–54.
6. Василенко В. Х., Сальман М. М., Рапопорт С. И. и др. Рак желудка и его ранняя диагностика. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
7. Гдаль В.А. Замісна терапія у разі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1 (11). – С. 36–41.
8. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при нарушениях желчеобразования и желчеотделения: патогенез и лечение // Укр. мед. вісник. – 2007. – № 7–8. – С. 66–72.
9. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО "Лебедь", 2000. – 416 с.
10. Клименков А. А., Патютко Ю. И., Губит Г. И. Опухоли желудка. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
11. Коровина Н.А., Златкина И.Н., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения: Руководство для врачей. – М., 2004. – 80 с.
12. Нечитайло М.Е., Кожара С.П., Хариановская Е.П. Взаимоотношения секреции и моторики в гепатопанкреатодуоденальной зоне в норме и при нарушении функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3. – С. 8–11.
13. Охлобыстин А.В. Заболевания поджелудочной железы // Consilium medicum – 2002. – Т. 4, № 9. – С. 19.
14. Пелешук А.П., Передерий В.Г., Свиницкий А.С. Гастроентерология. – К.: Здоров'я, 1995. – 304 с.
15. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанов Б.Н. От Маастрихта 1'1996 до Маастрихта 3'2005: десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 4–8.
16. Токаренко А.И. Экзокринная функция поджелудочной железы, периодичность сдвигов pH в двенадцатиперстной кишке и фазная дуоденальная моторика // 36. наук. праць Запорізького держ. ін-ту удосконалення лікарів за матеріалами 60-ї підсумкової наук.-практ. конф. – Запоріжжя, 1999. – С. 84.
17. Успенский В.М. Предъявленное состояние. – Л., 1982.
18. Brzozowski T., Konturek P.C., Pajdo R. et al. Agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma): a new compound with potent gastroprotective and ulcer healing properties // Inflammopharmacology. – 2005. – Vol.13, № 1–3. – P.317–330.
19. Escher P., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions // Mutat.Res. – 2000. – Vol.448, № 2. – P.121–138.
20. Inoue H.

[Endogenous ligands for PPARs] // Nippon Rinsho. – 2005. – Vol.63, № 4. – P.578-583. 21. Kostadinova R., Wahli W., Michalik L. PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation // Curr.Med.Chem. – 2005. – Vol.12, № 25. – P. 2995-3009. 22. Polikandriotis J.A., Mazzella L.J., Rupnow H.L. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands stimulate

endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanisms // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol.25, № 9. – P.1810-1816.

Надійшла до редколегії 03.12.09

УДК 576.3:611.71/72

А. Маркевич, студ., Н. Родіонова, д-р біол. наук,
М. Держинський, д-р біол. наук

ТРАНСФОРМАЦІЯ ОСТЕОБЛАСТІВ В ОСТЕОЦИТИ

В статті проаналізовані сучасні уявлення про механізми трансформації остеобластів в остеоцити (морфофункціональні та молекулярні аспекти). Приділено увагу задачам, які є актуальними для подальшого дослідження.

In article analyzed contemporary information about osteoblasts to osteocytes transformation (morphofunctional and molecular aspects) and payed public attention to actual tasks for future exploration.

У процесі апозиційного росту кістки кожний десятий остеобласт після завершення формування кісткової речовини опиняється замуrowаним у мінералізований матрикс і перетворюється після цього в остеоцит. Інші остеобласти залишаються на поверхні кістки і переходять у неактивний стан, утворюючи плоскі клітини, які вкривають 70-80% кісткової поверхні у скелеті дорослої людини [1]. Хоча цей процес – давно відоме явище, морфофункціональні зміни, що відбуваються в остеобластах, а також особливості розвитку і специфічного функціонування зрілих остеобластів вивчені недостатньо.

Дослідження, проведені із застосуванням електронної мікроскопії, цитохімії та радіографії, показали, що в зрілій кістці, яка росте, популяція остеобластів неоднорідна [3]. Залежно від інтенсивності остеопластичного процесу на тій чи іншій ділянці кістки, остеобласти різняться за морфологією, інтенсивністю процесів специфічного біосинтезу, топографічними взаємовідносинами із зоною мінералізації. У популяції остеобластів виділено чотири морфофункціональних стани (або типи). У зонах інтенсивного остеогенезу реєструються: молоді остеобласти (I тип); зрілі функціонально активні остеобласти (II тип); остеобласти з гіпертрофованою ГЕС (клітини – депо секрету, III тип). У зонах згасання остеопластичного процесу остеобласти переходять у малоактивний, відносно процесів специфічного біосинтезу, стан (IV тип) і формують клітини (поверхневі остеоцити), що вистилають кісткові поверхні.

Остеоцити – найчисленніша клітинна популяція кісткової тканини у ссавців. Вони складають до 95% від усіх кісткових клітин. Ці клітини містяться в остеоцитарних лакунах. Їх довгі відростки занурюються у кісткові канали і формують лакунарно-каналцеву систему кістки. Періостеоцитарний простір і широко розгалужена анастомозуюча система кісткових каналців заповнена інтерстиціальною рідиною, що забезпечує живлення остеобластів оскільки містить в собі поживні речовини та кисень. У остеобластів порівняно з остеобластами значно більше ядерно-цитоплазматичне співвідношення, слабо базofilна цитоплазма [2]. Популяція остеобластів також неоднорідна. В поверхневих зонах кістки реєструються новоутворені (молоді остеоцити або преостеоцити), в більш глибоких шарах кортикальної кістки розташовані зрілі остеоцити

Трансформація остеобластів в остеоцити здійснюється у вигляді ланцюга морфологічних змін, таких як зменшення розміру клітин, кількості органел і збільшення клітинних відростків. Об'єм клітин зменшується на 70% на стадії переходу остеобластів в остеоцити [6].

Молоді остеоцити – це клітини, які знаходяться на ранній стадії трансформації остеобластів в остеоцити. Такі остеоцити мають округлу або овальну форму. У деяких клітин є невеличкі відростки, які заглиблюються

у мінералізований матрикс. В остеоцитах збільшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення, порівняно з остеобластами. Ядра остеобластів округлі, гетерохроматин локалізується вздовж внутрішньої ядерної мембрани, а також у вигляді брилок по всьому ядру. У молодих остеоцитах ще залишається добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, яка взагалі характерна для активно функціонуючих остеобластів. Комплекс Гольджі в молодих остеоцитах локалізований переважно поблизу ядра. У цитоплазмі з'являється багато лізосомоподібних структур, серед яких є справжні аутофаголізосоми. Далі остеоцити набувають видовженої форми, орієнтуючись паралельно лінії мінералізації. Гранулярна ендоплазматична сітка цих клітин представлена відносно вузькими каналами, їх кількість порівняно з остеобластами даної зони зменшується, але комплекс Гольджі добре розвинений [8]. Отже, остеоцити поверхневих зон кістки, що знаходяться на початкових етапах формування, зберігають багато рис ультраструктурної організації остеобластів.

Зрілі остеоцити містяться у більш глибоких зонах трабекулярної й кортикальної кістки. Трансформація поверхневих остеобластів у більш зрілі форми в глибоких зонах кістки супроводжується структурними перебудовами, викликаними функціональною адаптацією їх до нових умов метаболізму. Клітини мають мікрофіламенти різної довжини, що заходять у відростки остеобластів, які занурюються у мінералізований матрикс. Мікрофіламентам надається важлива роль в амебоїдному пересуванні остеобластів всередині кісткової лакуни. Відростки остеобластів контактують між собою. Методом скануючої електронної мікроскопії встановлено, що між відростками сусідніх остеобластів є міжклітинні контакти у вигляді напівдесмосом або щільних контакти. Дозрівання остеобластів супроводжується помітним збільшенням кількості елементів комплексу Гольджі та везикулярних структур. Це пов'язано з рядом обставин: по-перше, з посиленням у клітинах інтенсивності аутолітичних процесів; по-друге, з участю клітин у біосинтезі глікозаміногліканів, які потім секретуються у простір остеоцитарної лакуни. Цей висновок зроблений за даними радіоавтографії. По-третє, з послідовним початком у деяких остеобластах процесів, які зумовлюють резорбцію (руйнування) мінералізованого матриксу, що називається остеолізом [2]. Така функція остеобластів припускалась і раніше.

У популяції зрілих остеобластів в залежності від ступеня розвитку органел (гранулярної ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі) виявлені остеоцити, які виконують функцію остеолізу, і остеоцити, що продукують колаген. Наявність остеобластів різних функціональних станів пов'язано з їхньою участю у процесах ремоделювання кісткової тканини. Морфофункціональна неоднорідність остеобластів зумовлена походженням остео-