

Морфогенез внешнепанкреатических нарушений при метаболическом синдроме

Дмитриев А.Н., Бродская И.К., Кунгурова С.И.
Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Развитие функциональной морфологии в последние десятилетия показало, что нарушения структуры и функции того или иного органа возникают синхронно, а ликвидация последствий разрушительного действия патогенных факторов осуществляется с помощью целого ряда компенсаторно-приспособительных реакций, в первую очередь развивающихся в повреждённом органе [16, 14]. И, тем не менее, регенераторные потенции поджелудочной железы и пути компенсации нарушения её функций до настоящего времени остаются недостаточно изученными [8, 7, 6]. В полной мере это распространяется и на панкреатические расстройства при ожирении (метаболическом синдроме), так как до последнего времени морфологические исследования экзокринного отдела поджелудочной железы тучных пациентов носили единичный и эмпирический характер, проводились на аутопсийном материале, а получавшаяся при этом информация, как правило, не выходила за рамки констатации частоты и площади липоматозных изменений железистой ткани. Лишь в одной из опубликованных работ [13] при гистопографическом исследовании липоматоза поджелудочной железы была предпринята ретроспективная оценка экзокринной её функции. Но и в этой работе лишь отмечается, что в отдельных случаях, даже при 9,9% сохранившейся экзокринной паренхимы, клинические признаки нарушения внешнесекреторной функции отсутствовали, что объяснялось возможностью компенсации пищеварительного процесса другими отделами желудочно-кишечного тракта. При этом сведения о морфологических особенностях функционально активных участков железистой паренхимы представлены не были. Что же касается исследований морфогенеза внешнепанкреатических расстройств при ожирении и метаболическом синдроме, то, судя по доступной нам литературе, работ такого плана не проводилось.

Цель исследования

Изучить морфофункциональное состояние и регенераторные возможности экзокринного отдела поджелудочной железы при ожирении (метаболическом синдроме) в эксперименте.

Материал и методы

Исследование проведено на 42 нелинейных белых крысах обоего пола. У 31 из них было получено ожирение по методике, разработанной в лаборатории эндокринологии Института физиологии им. И.П.Павлова АМН СССР [4, 5]. 11 животных составили контрольную группу.

Крысы контрольной группы содержались на обычном лабораторном рационе. Животные опытной группы в течение 6 мес. эксперимента дополнительно получали *ad libitum* печенье, сахар, вафли, сгущённое молоко. Такая особенность рациона животных опытной группы определялась данными В.Г.Баранова с соавт. (1977) о том, что дополнительное введение в пищу углеводов обеспечивает максимальную скорость развития и выраженность ожирения у крыс.

Степень ожирения определяли вычислением процента избыточности их массы: превышение контрольных значений массы на 15-29% расценивалось как I степень (12 животных), на 30-49% - II степень (12 крыс) и на 50-99% (7 животных) - III степень ожирения.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось декапитацией. Асинхронность деятельности ацинарных клеток нивелировалась суточным голоданием перед забоем.

После взвешивания поджелудочные железы разделялись на три части, условно обозначавшиеся как "головка", "тело" и "хвост", - соответственно их удалённости от места впадения панкреатических протоков в кишечник.

Кусочки ткани фиксировались в смеси "сулема-формол" и в жидком азоте. После Фиксации в жидком азоте они подвергались лиофильной сушке в условиях вакуума со степенью разрежения 10-4 мм. рт. ст. Срезы

толщиной 5 мкм. окрашивались гематотоксилином и эозином по Ван-Гизону, по Браше и Фейльгену на нуклеиновые кислоты (с соответствующими контролями), на зимоген по Гейденгайну. Гистохимическое выявление шести ферментов энергетического цикла в срезах толщиной 5 и 10 мкм проводилось с помощью следующих методик: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), малатдегидрогеназа (МДГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) по Гессу-Скарпелли-Пирсу, сукцинатдегидрогеназа (СДГ) по Нахласу-Валькеру-Зелигману, цитохромоксидаза (ЦХ) G-надиоксидазной реакцией Кейлина и Хартри, НАДН2-дегидрогеназа по Нахласу - Уокеру - Зелигману.

О динамике активности (ферментов судили на основании полуколичественного метода Astaldi и Vergal (1957), базирующегося на подсчёте среднего гистохимического коэффициента клетки в каждом микропрепарате.

Материал для электронномикроскопического исследования фиксировался в течение 1 часа в 2,5% растворе глutarальдегида на фосфатном буфере. Дофиксация проводилась в 1% растворе OsO₄, приготовленном на том же буфере. После обезвоживания в ацетонах осуществлялась заливка в ЭПОН-812. Ультратонкие срезы, контрастированные уранил-ацетатом и уксуснокислым свинцом по Reynolds, просматривались в электронном микроскопе УЭВМ-100 л.

Материал для исследования получен методом серийного отбора. При исследовании микропрепаратов поджелудочной железы помимо гистологического, ультрамикроскопического и гистохимических были использованы микрометрические методы: окулярметрическое измерение площади ацинусов, определение ядерно-цитоплазматических соотношений в ацинарных клетках с помощью окулярной измерительной сетки, предложенной Г.Г.Автандиловым (1973), а такие стереометрический анализ ультраструктур панкреоцитов, позволяющий судить о функциональном состоянии последних [11,10, 17, 3]. Последний включал определение плотности упаковки, абсолютной и удельной площади ультраструктур, количества рибосом на единице длины среза мембран эндоплазматической сети (Nl рэ) и объединённых в полисомы на единице площади среза (Nsp), вычисление коэффициентов фрагментации крист митохондрий (Кфкм), дегрануляции эндоплазматического ретикулаума (Кдэр), энергетической эффективности митохондрий (КЭЭМ). Кроме того, с целью изучения особенностей ферментопродуцирующей функции ацинарных клеток в динамике ожирения подсчитывался предложенный

нами коэффициент зрелости гранул зимогена (КЗГЗ), представляющий собой отношение числа зрелых гранул зимогена к общему их числу в ацинарной клетке.

Число необходимых для морфометрического исследования структурных элементов экзокринной паренхимы вычислялось по правилам определения объёма малой выборки с учётом предельной ошибки измерения [1, 3].

Результаты и их обсуждение

В предыдущих сообщениях было показано, что масса поджелудочной железы контрольных и подопытных животных находилась в прямой зависимости от массы тела, а ожирение влекло за собой увеличение площади ацинусов, причём у самок они достигали наибольшей величины в хвостовой части железы, а у самцов - в области её головки. При этом обращало внимание, что наибольшая гипертрофия ацинусов развивалась в тех отделах поджелудочной железы, площадь ацинусов которых в контрольной группе была минимальной. Увеличение ацинусов происходило за счёт апикальной их части вследствие накопления в ней зимогена, в то время как базальная часть истончалась.

Ультраморфометрическим исследованием ацинарных клеток каждого из отделов поджелудочной железы установлено, что увеличение размеров клетки было обусловлено не только накоплением зимогена, но и гипертрофией каждой из ультраструктур. Об этом, в частности, свидетельствовали изменения как плотности упаковки, так и площади митохондрий, цистерн комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети (Табл. 1).

Выраженным морфологическим изменениям экзокринной паренхимы (представленное в предыдущих сообщениях появление карнопикноза, безъядерных и вакуолизованных клеток, а также внутри- и междольковой лимфогистиоцитарной инфильтрации, периацинарное разрастание коллагеновых волокон и появление признаков склероза междольковой соединительной ткани) предшествовали появлявшиеся уже при II степени ожирения локальный протеолиз цитоплазмы и встречающаяся у отдельных животных фрагментация мембранных структур (Рис. 1). Последняя, по мнению Н.К.Пермякова и соавт. (1974), облегчая проникновение пищеварительных фрагментов в межацинарные пространства, может способствовать распространению деструктивных изменений в периацинарной ткани с неизбежным развитием отмеченной нами воспалительной реакции. Обращало внимание также пропорциональное массе тела животных утолщение междольковых прослоек за счёт

Таблица 1 Площадь некоторых ультраструктур ацинарных клеток поджелудочной железы интактных и тучных крыс (в мкм²)

Исследуемые ультраструктуры	Стат. показ.	Контр. группа		I ст. ожирения		II ст. ожирения		III ст. ожирения		Достоверность различий (p)	
		самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Митохондрии	M m σ	1374,14 30,88 231,60	1173,42 46,32 262,02	895,51 30,88 213,72	1241,36 50,46 296,27	1079,24 45,49 249,15	1426,64 59,49 349,33	1003,59 41,57 231,60	1111,67 55,58 352,03	K-I < 0,001 K-II < 0,001 K-III < 0,001 I-II < 0,01	K-I > 0,05 K-II < 0,01 K-III > 0,05 II-III < 0,001
В том числе 1 митохондрия	M m σ	9,41 0,21 1,59	7,47 0,31 1,76	11,33 0,39 2,70	10,61 0,45 2,67	12,55 0,53 2,89	8,70 0,39 2,28	13,20 0,55 3,05	8,30 0,41 2,63	K-I < 0,001 K-II < 0,001 K-III < 0,001 I-III < 0,001	K-I < 0,001 K-III > 0,05 I-III < 0,001
Цистерны комплекса Гольджи	M m σ	849,19 30,88 185,28	910,95 46,32 262,02	735,66 24,48 143,71	759,64 37,05 203,80	756,55 30,88 200,72	1019,03 39,59 223,76	833,75 29,03 164,09	979,16 30,11 173,49	K-I < 0,01 K-II = 0,05 I-III < 0,01 II-III = 0,05	K-I < 0,05 K-II > 0,05 I-III > 0,05 I-II < 0,01
Цистерны гранлярной эндоплазматической сети	M m σ	5280,42 262,48 910,95	6973,29 314,18 1254,95	3611,25 68,08 271,95	3985,50 201,20 898,39	4668,05 159,09 673,08	3790,82 80,73 433,50	3064,61 124,17 446,11	2940,00 126,07 534,87	K-I < 0,001 K-II < 0,05 K-III < 0,001 I-II < 0,001 II-III < 0,001	K-I < 0,001 K-II < 0,001 K-III < 0,001 I-III < 0,001
Гранулы зимогена	M m σ	707,30 39,25 151,56	1152,18 50,84 203,07	1133,03 66,77 266,71	1324,57 55,17 240,72	825,07 70,55 262,77	1520,23 46,75 216,19	648,49 37,76 150,83	1045,32 52,11 220,48	K-I < 0,001 K-II < 0,05 K-III > 0,05 I-III < 0,001	K-I < 0,05 K-II < 0,001 II-III < 0,001
В том числе одна гранула зимогена	M m σ	5,86 0,27 1,09	6,39 0,20 0,79	5,77 0,26 1,02	7,21 0,22 0,81	7,54 0,56 2,00	11,26 0,84 3,13	8,53 0,49 1,62	6,55 0,28 1,15	K-II < 0,01 K-III < 0,001	K-I < 0,01 K-II < 0,001 K-III > 0,05 I-II < 0,001 II-III < 0,001

Примечание. Закономерность изменений плотности упаковки ультраструктур аналогична

жировой ткани, клетки которой характеризовались различной степенью гипертрофии.

Изменения содержания зимогена в апикальной части панкреоцитов тучных крыс носили фазовый характер: оно увеличивалось от I ко II степени ожирения и резко снижалось при III степени. Как показали ультраморфометрические исследования, при III степени ожирения имели место не только статистически значимое ($p < 0,001$) снижение плотности упаковки ацинарных клеток

гранулами зимогена ($s 0,174 \pm 0,010$ при II степени до $0,100 \pm 0,006$ при III степени у самок и с $0,153 \pm 0,005$ до $0,114 \pm 0,005$ - у самцов соответственно), выраженная деградация мембран шероховатой эндоплазматической сети, указывающая (по данным Л.С.Фоминой, 1965) на серьезные нарушения внутриклеточного метаболизма, большая компактность пластинчатых структур Гольджи, но и достоверное снижение коэффициента зрелости гранул зимогена: с $0,98 \pm 0,017$ при I степени до

Таблица 2. Ядерно-цитоплазматические отношения в ацинарных клетках у контрольных и тучных крыс

Группы животных	Число крыс		Стат. показ.	самки			самцы			Достоверность различий в отделах органа (P)
	самки	самцы		головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	5	4	M т σ	0,1151 0,0057 0,0441	0,1307 0,0039 0,0302	0,0921 0,0037 0,0287	0,1175 0,0020 0,0179	0,1209 0,0025 0,0134	0,1233 0,0024 0,0215	$P_{1,2} < 0,05$; $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$; $P_{2,5} < 0,05$; $P_{3,6} < 0,001$;
С I степенью ожирения	4	3	M т σ	0,1614 0,0066 0,0568	0,1668 0,0084 0,0726	0,2036 0,0064 0,0722	0,1156 0,0033 0,0331	0,0993 0,0023 0,0233	0,1106 0,0039 0,0390	$P_{1,3} < 0,001$; $P_{2,3} < 0,01$; $P_{4,5} < 0,001$; $P_{5,6} < 0,05$; $P_{1,4,2,5,3,6} < 0,001$;
Со II степенью ожирения	5	6	M т σ	0,1184 0,0019 0,0147	0,1132 0,0022 0,0170	0,1133 0,0018 0,0139	0,0965 0,0024 0,0170	0,0986 0,0030 0,0212	0,0971 0,0023 0,0163	$P_{1,4} < 0,001$; $P_{2,5} < 0,001$; $P_{3,6} < 0,001$;
С III степенью ожирения	3	5	M т σ	0,1048 0,0026 0,0262	0,1119 0,0029 0,0291	0,1047 0,0016 0,0164	0,0925 0,0031 0,0240	0,0914 0,0041 0,0317	0,0909 0,0042 0,0325	$P_{2,3} < 0,05$; $P_{1,4} < 0,01$; $P_{2,5} < 0,001$; $P_{3,6} < 0,001$
Достоверность различий при различных степенях ожирения			P_{III} P_{I-III} P_{II-III}	<0,001 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 >0,05	<0,001 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 >0,05	>0,05 >0,05 >0,05	<0,05 <0,01 >0,05	

Примечание. Во всех отделах железы (за исключением головки у самцов со II и III степенью ожирения и у самок с I степенью) ядерно-цитоплазматический индекс достоверно отличался от такового у крыс контрольной группы ($0,05 > P < 0,001$).

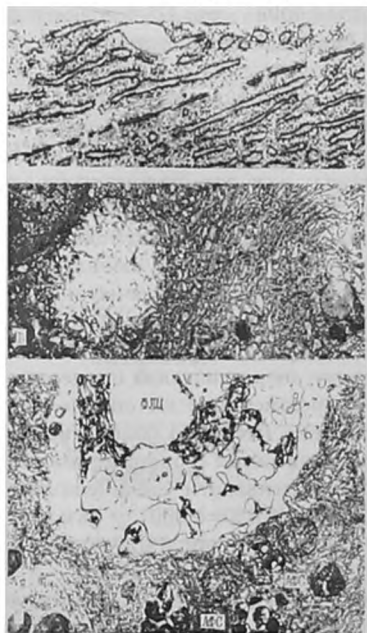


Рисунок 1. Ультрамикроскопические изменения ацинарных клеток при ожирении

А - фрагментация клеточной мембраны (X42000); Б - редукция крист митохондрий (X21000) при II степени ожирения. В - многочисленные аутофагосомы и фокальный лизис цитоплазмы при III степени ожирения (X12000)

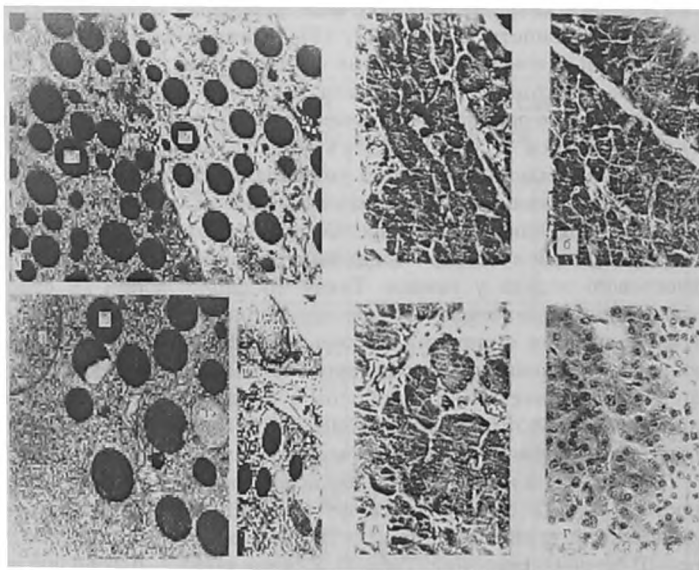


Рисунок 2. Ориентация гранул зимогена в ацинарной клетке

А - апикальная ориентация гранул зимогена в панкреоците интактной крысы (X25000); Б - нарушение апикальной ориентации гранул зимогена при II степени ожирения (X24000); В - гранула прозимогена (ГПЗ) в состоянии контакта с апикальной плазмолеммой при II степени ожирения (X18000).

Рисунок 3. Изменение активности цитохромоксидазы (ЦХО) в ацинарной ткани поджелудочной железы крысы при ожирении (Окраска по Кейлину и Харттри; ув. 140)

Активность ЦХО в ацинарной ткани контрольной (интактной) крысы (а), при I степени (б) II степени (в) и III степени ожирения (г).

0,90±0,020 при III степени у самок ($p < 0,01$) и с 0,93±0,015 до 0,84±0,037 - у самцов соответственно ($p < 0,05$). Было также отмечено, что с увеличением массы тела животных апикальная ориентация секреторных гранул нарушалась, а преобладающей формой секреторного белка становился прозимоген, крупные гранулы которого нередко можно было видеть в состоянии контакта с апикальной плазмолеммой (Рис. 2). Этот факт, а также параллельно определяющееся снижение электронной плотности содержимого центрo-ацинозных протоков позволяют предполагать в качестве одной из причин панкреатической гипоферментативности при ожирении "экспорт некондиционного ферментного белка" напряжённо функционирующей ацинарной клеткой.

Поскольку увеличение размеров ацинусов, свидетельствующее о повышении их функциональной активности, не отражает резервных возможностей клетки, было проведено исследование ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках у тучных крыс в динамике ожирения. Данные таблицы 2 в свете представлений о "рабочей гипертрофии ядра" [20] указывают на повышении белковосинтетической и внутриклеточной регенераторной активности [22, 19, 21, 18], выявлявшиеся при I степени ожирения в ацинарных клетках хвостовой части органа и только у самок. По мере дальнейшего увеличения массы тела у самок и самок ядерно-цитоплазматический индекс достоверно уменьшался. Те же данные позволяют предполагать наименьшие регенераторные возможности панкреоцитов головки поджелудочной железы у самок и хвостового отдела у самцов. Такое предположение подтверждается прогрессирующим от I к III степени ожирения снижением РНК в клетках, учащением ультрамикроскопического феномена "рассыпания рибосом", а также данными гистохимического исследования некоторых ферментов энергетического цикла.

Результаты исследования тканевой активности Г-6-ФДГ свидетельствуют о чёткой её динамике от повышения при I и II к снижению при III степени ожирения (Табл. 3). У самок такая динамика выявлена преимущественно в ацинарных клетках тела, а у самцов - и в других отделах поджелудочной железы. Подобная особенность половых различий была отмечена при морфометрическом исследовании ядерно-цитоплазматических отношений в панкреоцитах тучных крыс. Логично полагать, что вышеописанные морфологические изменения в клетках ацинарной паренхимы могли быть связаны с нарушением восстановительных реакций биосинтеза в эндоплазматическом ретикулуме

и цитоплазматическом матриксе, маркером которого является Г-6-ФДГ.

Динамика ЛДГ-активности характеризовалась повышением от I к III степени ожирения во всех отделах железы у самок, а у самцов лишь в теле и хвостовой части органа (Табл. 4), свидетельствуя об активизации в них анаэробного пути катаболизма углеводов.

Обращало особое внимание изменение активности ЦХО. Как видно из таблицы 5, у самок имело место повышение её активности в ацинарных клетках от I степени ожирения ко II, сменявшееся по мере дальнейшего нарастания массы тела угнетением (Рис. 3). У самцов же снижение активности ЦХО отмечалось уже при II степени ожирения. Эти данные указывают на то, что прогрессирование ожирения ведёт к несостоятельности, связанной с фосфорилированием системы терминального окисления, с особой демонстративно-стью проявляясь у самцов.

Что же касается СДГ, то её активность находилась в прямой зависимости от массы тела и достоверно ($0,01 > p < 0,001$) повышалась у самок в панкреоцитах тела и хвостового отдела железы с $2,22 \pm 0,002$ при I степени ожирения до $3,00 \pm 0,0008$ - при III степени и с $2,38 \pm 0,004$ до $3,00 \pm 0,006$ (соответственно), а у самцов - лишь в теле органа (с $2,60 \pm 0,005$ до $2,93 \pm 0,002$). Такая динамика активности СДГ, вероятно, направлена на повышение энергообеспечения указанных отделов за счёт янтарной кислоты, как это рассматривает М.Н.Кондрашова (1975) при некоторых стрессовых ситуациях. О правомочности данного предположения свидетельствует выявленное при III степени ожирения статистически значимое ($0,05 > p < 0,001$) снижение тканевой активности МДГ и НАДН₂-ДГ, являющихся, как известно, маркерами энергетических процессов, а также ультраморфометрически определявшиеся как достоверно ($p < 0,001$) более низкие при III степени значения коэффициентов энергетической эффективности увеличенных в объёме митохондрий ($0,020 \pm 0,0007$ у самок и $0,016 \pm 0,001$ у самцов против $0,029 \pm 0,001$ и $0,27 \pm 0,002$ при I степени соответственно).

Представленные данные о динамике активности исследованных ферментов свидетельствуют о фазовом её характере: компенсаторное повышение активности Г-6-ФДГ, ЛДГ, НАДН₂-ДГ, ЦХО при I и II степени ожирения в целях улучшения энергетического обеспечения интенсивно функционирующих ацинарных клеток и последующий "срыв метаболической адаптации", приводящий к снижению интенсивности окислительно-восстановительных процессов и к нарушению

Таблица 3. Значения среднего гистохимического коэффициента Г-6-ФДГ в ацинарных клетках у контрольных и тучных крыс

Группы животных	Число крыс		Стат. показ.	самки			самцы		
	самки	самцы		головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)
Контрольная	4	3	M m σ	2,85 0,004 0,084	3,00** 0,0001 0,002	2,95 0,002 0,033	3,00** 0,0001 0,002	3,00** 0,0001 0,002	2,80* 0,004 0,069
С I степенью ожирения	5	3	M m σ	3,64 0,006 0,164	3,55 0,007 0,151	3,80 0,004 0,098	3,83 0,005 0,067	3,67 0,010 0,173	3,10* 0,013 0,178
Со II степенью ожирения	4	3	M m σ	3,93 0,004 0,069	3,50 0,003 0,052	3,90 0,008 0,168	3,67 0,004 0,069	3,47 0,010 0,173	3,20 0,006 0,104
С III степенью ожирения	3	2	M m σ	3,80 0,002 0,035	3,17 0,015 0,260	3,75 0,002 0,035	3,15 0,001 0,014	3,00* 0,001 0,014	2,80* 0,0007 0,010

Примечание. ** - отсутствие достоверных различий в строках,
* - отсутствие достоверных различий в столбцах

Таблица 4. Значения среднего гистохимического коэффициента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в ацинарных клетках контрольных и тучных крыс

Группы животных	Число крыс		Стат. показ.	самки			самцы		
	самки	самцы		головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)
Контрольная	5	5	M m σ	2,80** 0,003 0,066	2,82 0,003 0,066	2,70 0,006 0,131	2,80** 0,003 0,066	2,84 0,001 0,033	2,90 0,003 0,066
С I степенью ожирения	6	6	M m σ	3,03 0,001 0,032	2,93 0,004 0,097	3,08 0,004 0,097	2,98 0,006 0,131	3,33 0,006 0,146	3,19 0,002 0,050
Со II степенью ожирения	5	4	M m σ	3,40* 0,003 0,066	3,30 0,007 0,148	3,40* 0,004 0,097	3,33 0,008 0,139	3,40 0,004 0,084	3,53 0,003 0,052
С III степенью ожирения	2	3	M m σ	3,40* 0,026 0,364	3,36 0,026 0,364	3,44 0,026 0,364	3,20 0,0001 0,002	3,67 0,002 0,035	3,77 0,004 0,069

Примечание. Значками обозначено отсутствие статистически значимых внутривидовых (*) и межвидовых (**) различий.

восстановительных реакций биосинтеза при III степени.

Несовершенство адаптации ацинарных клеток у самцов, проявляющееся снижением активности Г-6-ФДГ и ЦХО уже при II степени

ожирения, вероятно, обусловлено спецификой гормонального влияния.

Итак, полученные данные о наличии параллелизма между увеличением массы поджелудочной железы, площади её ацинусов

Таблица 5. Значение среднего гистохимического коэффициента цитохромоксидазы (ЦХО) в ацинарных клетках контрольных и тучных крыс

Группы животных	Число крыс		Стат. показ.	самки			самцы		
	самки	самцы		головка	тело	хвост	головка	тело	хвост
Контрольная	6	5	М	2,14	2,65	2,28	2,07	2,01	2,65
			т	0,003	0,005	0,006	0,003	0,0004	0,0007
			σ	0,078	0,129	0,146	0,067	0,008	0,016
С I степенью ожирения	5	6	М	3,14	2,87	2,34	2,89	2,93	2,87
			т	0,003	0,008	0,002	0,004	0,005	0,008
			σ	0,066	0,181	0,049	0,110	0,129	0,194
Со II степенью ожирения	3	6	М	3,40	3,08	2,42	2,50	2,88	2,56
			т	0,004	0,006	0,004	0,004	0,008	0,004
			σ	0,069	0,104	0,069	0,097	0,194	0,098
С III степенью ожирения	2	4	М	2,30	2,00	2,07	2,22	2,40	1,95
			т	0,0009	0,026	0,013	0,002	0,003	0,013
			σ	0,013	0,364	0,182	0,034	0,050	0,252

Примечание. Как внутриполовые, так и межполовые различия средних гистохимических коэффициентов в контрольной группе животных и в динамике ожирения статистически значимы ($0,01 > p < 0,001$)

и степени ожирения крыс свидетельствуют о том, что изменения, развивающиеся в железе в условиях систематической алиментарной перегрузки, носят характер адаптационной реакции. Повышенная в этих условиях потребность в панкреатических ферментах обеспечивалась за счёт гипертрофии тех отделов поджелудочной железы, в которых исходная площадь была минимальной: у самок таким "резервным" отделом был хвост, а у самцов - головка железы.

По мере увеличения массы тела приспособительные изменения перерастали в патологические, характеризующаясь появлением дистрофических, некробиотических и некротических процессов. Об этом свидетельствовала прямая зависимость между массой тела, числом вакуолизованных, карипикнотических и безъядерных клеток экзокринной паренхимы. Такого рода изменения напряжённо работающих ацинарных клеток у крыс с ожирением могли быть обусловлены как сокращением времени, необходимого для восстановления "структурных затрат, которые связаны с производством и экспортом белкового продукта", использованием в условиях преимущественно углеводистого питания структурных белков цитоплазмы для синтеза пищеварительных ферментов [12], так и "срывом метаболической адаптации" с вытекающим из этого нарушением восстановительных реакций биосинтеза. Последнее, очевидно, отрицательно сказывается на процессе созревания зимогена и лежит в основе "экспорта из клетки некондиционного ферментного белка".

Половые различия регенераторной потенции ацинарных клеток с большей подверженностью их дистрофическим, некроби-

отическим и некротическим изменениям по мере прогрессирования ожирения у самцов могут быть обусловлены большей выраженностью у них органной сосудистой патологии, половыми различиями гормонального профиля и, видимо, большей чувствительностью ацинарных клеток самцов к метаболическим нарушениям.

Выводы

1. Длительное несбалансированное по белку и богатое углеводами питание, лежащее в основе ожирения и метаболического синдрома, ведёт к морфо-функциональной перестройке ацинарной ткани поджелудочной железы.

2. По мере прогрессирования ожирения и метаболического синдрома, наряду с изменениями приспособительного характера в ней развиваются дистрофические, некробиотические и некротические процессы, обусловленные "срывом метаболической адаптации" интенсивно функционирующих панкреоцитов со снижением активности окислительно-восстановительных процессов и нарушением восстановительных реакций биосинтеза в ацинарных клетках.

3. Развивающееся в условиях систематической гипералиментации и повышенной потребности в панкреатических ферментах нарушение окислительно-восстановительных процессов и восстановительных реакций биосинтеза в ацинарных клетках отрицательно сказывается на процессе созревания зимогена и может лежать в основе "экспорта из клетки некондиционного ферментного белка".

4. Выявленные в эксперименте изменения

экзокринного отдела поджелудочной железы могут рассматриваться в качестве морфологической основы функциональной недостаточности органа при метаболическом синдроме.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. - М.: Медицина, 1973. - 248 с.
2. Автандилов Г.Г. Окулярная измерительная сетка для цито-, гисто- и стереометрических исследований. //Арх. пат., 1973, № 6, с. 76-77.
3. Автандилов Г.Г., Яблунский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. - М.: Медицина, 1981.-192 с.
4. Баранов В.Г., Тендлер Д.С., Фащевская И.А. Развитие экспериментального ожирения при избыточном питании у крыс половозрелого и половозрелого возраста. //Пробл. эндокринолог., 1976, № 5, с. 53-55.
5. Баранов В.Г., Тендлер Д.С., Фащевская И.А. Развитие экспериментального ожирения у крыс половозрелого и половозрелого возраста при избыточном питании. Влияние состава пищи на развитие алиментарного ожирения у крыс. // Пробл. эндокринолог., 1977, № 2, с. 108-112.
6. Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы (в эксперименте). - М.: Медицина, 1976.-136 с.
7. Благовидов Д.Ф., Фридман Э.В. Об особенностях регенерации поджелудочной железы. //Экспер. хир., 1974, № 3, с. 35-37.
8. Жуков Г.А. Внешняя и внутренняя секреция поджелудочной железы после резекции.- Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1963.-12 с.
9. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. - Пущино, 1975, с. 3-21.
10. Пауков В.С., Казанская Т.А., Фролов В.А. Методика количественного анализа некоторых компонентов электрограмм миокарда. //Бюлл. экспер. биол., 1971, № 4, с. 122-125.
11. Пауков В.С., Казанская Т.Д., Фролов В.А. Ультраструктурная основа нарушений сократительной активности левого желудочка сердца кроликов в условиях дифтерийной интоксикации. //Арх. патологии, 1970, № 12, с. 17-52.
12. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П. Ультраструктурный анализ секреторно-го цикла поджелудочной железы. - М., 1974. - 237 с.
13. Саввина Т.В. Гистопографическое исследование поджелудочной железы при липоматозе. //Арх. патол., 1976, № 1, с. 68-73.
14. Саркисов Д.С., Гельфанд В.Б., Туманов В.П. Проблемы ранней диагностики болезни человека. //Клинич. медицина, 1983, № 7, с. 6-14.
15. Фомина Л.С. К вопросу о влиянии состава пищи на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы. В кн.: Материалы конференции по патогенезу, клинике и терапии заболеваний поджелудочной железы. - М., 1965, с. 142.
16. Шаталов В.Н. Компенсаторно-приспособительные процессы в желудке при экзокринной недостаточности поджелудочной железы и резекции различных отделов тонкой кишки в эксперименте. - Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1982. - 299 л.
17. Ягубов А.С., Кац В.А. Морфометрический анализ степени злокачественности некоторых соединительнотканых опухолей. //Арх. патол., 1974, № 11, с. 55-60.
18. Citoller P., Citoller K., Hewpel K. u.a. Autoradiographische Untersuchungen mit zwölf H³ - und fünf C¹⁴-markierten Aminoazuckerzugrosse des nuclearen und cytoplasmatischen Eiweißstoffwechsels bei verschiedenen Zellarten von Maus und Ratte. //Z. Zellforsch., 1966, Bd. 70, S. 419-448.
19. Czeizel E., Majorossy K., Palkovitz M. A majregeneracio kierteerelesenek nehany kvantitativ modszere. //Kiserl. Orvostud., 1964, v. 16, p. 655-661.
20. Eichner D. Uber funktionelle Kernschwellung in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hundes bei experimentellen Durstzustanden. //Z. Zellforsch., 1952, Bd. 37, S. 406.
21. Haeuber H.D. Zur Regeneration des Nebennierenrindenparenchims beim Meerschweinchen nach sog. 3/4-Resektion der Nebennierenrinde. //Endokrinologie, 1965, Bd. 48, S. 255-265.
22. Oehlert W., Schultze B. Die Kerngroesse als Ausdruck der synthetischen Aktivitat des Kerns. //Beitrag. path. Anat., 1960, Bd. 123, S. 101-113.