

Экспериментальная модель острого панкреатита

А.В. Гришин, Е.Н. Бородина, Н.С. Тропская[✉], П.А. Ярцев, Г.П. Титова,
Д.А. Пардилова, Е.В. Клычникова, В.Я. Киселевская-Бабинина

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

[✉]Автор, ответственный за переписку: Наталия Сергеевна Тропская, д-р биол. наук, заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, tropskayans@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. Среди многочисленных разработанных моделей экспериментального панкреатита моделирование острого травматического панкреатита представлено в литературе крайне скудно.

Цель. Создать модель экспериментального острого травматического панкреатита, вызванного раздавливанием участка ткани поджелудочной железы.

Материал и методы. Материал исследования составили 80 самцов крыс линии Вистар массой тела 450–500 г. После введения в наркоз и срединной лапаротомии индуцировался острый панкреатит путем раздавливания участка паренхимы Г-образным зажимом. Сформировано две экспериментальные группы: опытная (n=70) и контрольная (интактные животные, n=10). В опытной группе животные по 10 крыс выводились из эксперимента через 1, 3, 6, 24, 72 часа, 7 суток и 14 суток от начала моделирования. В эти сроки забирали кровь для биохимического анализа и ткань поджелудочной железы для морфологического исследования.

Результаты. Нами впервые продемонстрирована динамика лабораторных маркеров острого панкреатита и морфологических изменений ткани поджелудочной железы как в досуточные сроки после травмы (1, 3, 6, 24 часа), так и первые две недели (72 часа, 7 суток и 14 суток) от начала моделирования. В работе убедительно показаны этапы течения патологического процесса: от ранних морфологических проявлений альтеративно-экссудативной фазы воспаления в 1-е–3-и сутки, сопровождающихся досуточными пиковыми значениями амилазы до завершеного рубцевания к 14-м суткам на фоне повышенной активности липазы в финале инфильтративно-пролиферативной фазы.

Заключение. Модель экспериментального острого травматического панкреатита позволяет проследить все характерные этапы эволюции зоны панкреатогенной деструкции со всеми типичными лабораторными и морфологическими проявлениями.

Ключевые слова: острый травматический панкреатит, лабораторные маркеры, гистологический анализ, электронная микроскопия, крысы

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Гришин А.В., Бородина Е.Н., Тропская Н.С., Ярцев П.А., Титова Г.П., Пардилова Д.А. и др. Экспериментальная модель острого панкреатита. *Трансплантология*. 2025;17(4):395–406. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-395-406>

Experimental model of acute pancreatitis

A.V. Grishin, E.N. Borodina, N.S. Tropkaya✉, P.A. Yartsev, G.P. Titova,
D.A. Pardilova, E.V. Klychnikova, V.Ya. Kiselevskaya-Babinina

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Nataliya S. Tropkaya, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Scientific Laboratory of Experimental Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, tropkayans@sklif.mos.ru

Abstract

Background. Among the numerous developed models of experimental pancreatitis, models of acute traumatic pancreatitis are extremely poorly presented in the literature.

Objective. To create a model of experimental acute traumatic pancreatitis caused by crushing a section of pancreatic tissue.

Material and methods. The study material consisted of 80 male Wistar rats weighing 450-500 g. After induction of anesthesia and median laparotomy, acute pancreatitis was induced by crushing a section of the parenchyma with an L-shaped clamp. Two experimental groups were formed: experimental (n=70) and control (intact animals, n=10). In the experimental group, animals of 10 rats were withdrawn from the experiment after 1, 3, 6, 24, 72 hours, 7 days and 14 days from the beginning of the modeling. During these periods, blood was collected for biochemical analysis and pancreatic tissue was collected for morphological examination.

Results. We have demonstrated for the first time the dynamics of laboratory markers of acute pancreatitis and morphological changes in pancreatic tissue both in the daily terms after injury (1, 3, 6, 24 hours) and the first two weeks (72 hours, 7 days and 14 days) from the start of modeling. We have convincingly shown the stages of the pathological process: from early morphological manifestations of the alterative-exudative phase of inflammation on days 1-3, accompanied by daily peak amylase values, up to complete scarring by day 14 against the background of increased lipase activity at the end of the infiltrative-proliferative phase.

Conclusion. The model of experimental acute traumatic pancreatitis allows us to trace all the characteristic stages of the evolution of the pancreatogenic destruction zone with all the typical laboratory and morphological manifestations.

Keywords: acute traumatic pancreatitis, laboratory markers, histological analysis, electron microscopy, rats

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Grishin AV, Borodina EN, Tropkaya NS, Yartsev PA, Titova GP, Pardilova DA, et al. Experimental model of acute pancreatitis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(4):395–406. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-395-406>

АК – ацинарные клетки
ОП – острый панкреатит
ПЖ – поджелудочная железа

ЭОТП – экспериментальный острый травматический панкреатит

Введение

Неудовлетворительные результаты лечения острого панкреатита (ОП) требуют продолжения исследования его патогенеза и совершенствования методов лечения, что в значительной степени осуществляется в эксперименте на животных. В идеале исследования этиологии, патогенеза и лечения ОП должны проводиться на поджелудочной железе (ПЖ) человека. Однако непредсказуемая природа заболевания, неоднородность его проявлений и ограниченный доступ к образцам человека делают исследования на тканях человека непрактичными и часто очень слож-

ными. По этим причинам за более чем 100-летнюю историю экспериментального изучения ОП были предложены разнообразные методики его моделирования [1]. В основном в экспериментальных исследованиях для этой цели используют лабораторных крыс. Несмотря на различия в строении ПЖ (у человека железа представляет собой компактный орган, у крысы – рассеянный или брыжеечный), в железе выделяют головку, тело и хвост. По источнику развития и закономерностям органо- и гистогенеза ПЖ человека и белой крысы схожи. Гистологическое строение железы также однотипно. Экзокринная часть не имеет существенных особенностей у разных

видов, а в строении островкового аппарата можно выделить видовые различия в качественном и количественном составе инсулоцитов в островках Лангерганса [2].

Наиболее распространена модель со стимуляцией гиперсекреции ПЖ с использованием церулеина. Она неинвазивна, проста в исполнении и используется наиболее часто [3, 4]. Однако эта методика вызывает гистопатологические изменения, преимущественно соответствующие ранним фазам ОП (отек и ацинарный некроз) и неидеальна для изучения поздних некротических изменений [5]. Некротизирующий ОП вызывается у крыс внутривентральным введением избыточных доз определенных аминокислот: L-аргинин, L-орнитин, L-лизин и L-гистидин [1, 6–8]. Они индуцируют постепенно прогрессирующий некроз ПЖ и связанное с ним повреждение легких, подходят для исследования молекулярных механизмов и регенеративных процессов при некротизирующем ОП. Однако их способность формировать крупные очаги панкреонекроза с целью проследить их эволюцию по ходу лечения заболевания недостаточна. Диапазон между неэффективной и смертельной дозами часто узок, поэтому модели этого ряда требуют строгого контроля дозы и концентрации, превышение которых приводит к высокой смертности животных [9].

После сообщения К. Бернарда о развитии ОП путем введения в панкреатический проток физиологического раствора под повышенным давлением, было предложено много вариантов т.н. «гипертензионно-протоковой» модели ОП, воспроизводящей желчный рефлюкс с разрывом дукто-ацинарных соединений и уклонением ферментов [10, 11]. В этой модели повреждение часто ограничивается головкой и телом ПЖ, в то время как хвост может оставаться интактным. Техническое исполнение эксперимента сложно и трудоемко, поскольку необходимы выделение и канюляция панкреатического протока. Степень повреждения паренхимы ПЖ зависит от созданного давления и скорости инъекции, в связи с чем стандартизация условий эксперимента при ручной инъекции труднодостижима, требуется микродозный насос. Модель этого типа, особенно при добавлении в раствор трипсина или желчи, может сопровождаться высокой смертностью, достигающей 24–100% [12, 13]. Сходными качествами обладает модель перевязки протока ПЖ, предложенная Е.Л. Оrie в 1901 году [14]. Методика позволяет избежать применения химических

индукторов и, следовательно, изолирована от их побочных эффектов, но сопряжена с техническими трудностями хирургического вмешательства на тонких органых структурах у мелких животных.

Таким образом, недостатками известных методик является техническая сложность воспроизведения ОП, необходимость использования дефицитных или малораспространенных препаратов (L-Лизин, L-Аргинин, L-Орнитин, Церулеин и др.), а также высокий процент гибели животных в ранние сроки. Большинство экспериментальных моделей ОП воспроизводит преимущественно острую фазу заболевания и не предназначено для изучения эволюции очагов панкреонекроза. Это затрудняет оценку динамики лабораторных показателей и морфологических изменений в зонах панкреатогенной деструкции в процессе развития заболевания под действием тех или иных изучаемых методов лечения. Поэтому представляется актуальным предложить экспериментальную модель ОП, которая была бы легко исполнимой, стандартизированной по интенсивности и методике воздействия, воспроизводила бы течение ОП с естественной сменой фаз и периодов заболевания, а также сопровождалась бы типичной динамикой лабораторных показателей и естественной эволюцией морфологии зон панкреатогенной деструкции, но не приводила бы при этом к чрезмерно высокой гибели лабораторных животных в ранние и отдаленные сроки эксперимента.

Цель исследования – создать модель экспериментального острого травматического панкреатита (ЭОТП), вызванного раздавливанием участка ткани поджелудочной железы.

Материал и методы

Материал исследования составили 80 самцов крыс линии Вистар массой тела 450–500 гр. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Протокол № 6-23 от 26.09.2023)

До эксперимента животных подвергали 18-часовой пищевой депривации со свободным доступом к воде. После введения в наркоз (комбинация препаратов ксилазин (40 мг) – 2 мл + комплексный анестетик тилетамин (250 мг) и золазепам (250 мг) 1 мл, в расчете 0,6 мл смеси на 1 кг массы тела животного, внутримышечно) и срединной лапаротомии длиной 3–4 см инду-

цировался ОП путем раздавливания участка паренхимы Г-образным зажимом с длиной рабочей части 50 мм и шириной 5 мм. Ориентиром служила селезенка, которую максимально осторожно извлекали из брюшной полости, расправляли брыжейку двенадцатиперстной кишки, что создавало свободный доступ к ПЖ. Зажим накладывали на основной массив ткани ПЖ, вдоль селезеночной вены, избегая попадания ее основного ствола в зону раздавливания. Однократным максимальным сведением бранш зажима на все 3 зубца фиксатора в течение 1–2 секунд, в режиме «сжали – разжали» выполняли раздавливание участка паренхимы ПЖ. Во всех случаях воздействие на ПЖ было одинаковым по локализации, площади, силе и продолжительности сжатия. В результате образовывалась зона повреждения в виде плоской прямоугольной площадки длиной 35–40 мм и шириной 5–6 мм, с точечными участками геморрагического пропитывания (рис. 1).

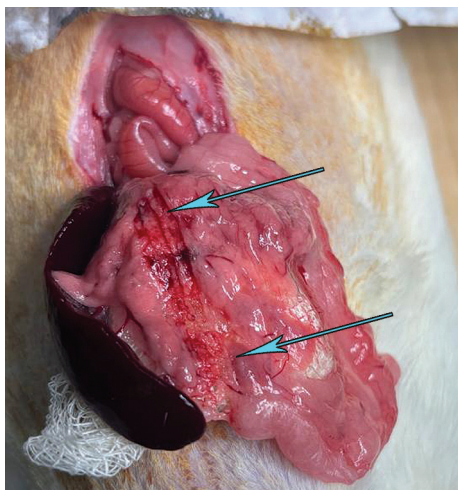


Рис. 1. Интраоперационная фотография. Зона повреждения поджелудочной железы после ее раздавливания Г-образным зажимом (указана стрелками)

Fig. 1. Intraoperative photograph. The area of damage to the pancreas after its crushing with an L-shaped clamp (indicated by arrows)

Лапаротомную рану ушивали через все слои обвивным непрерывным швом, кожу – отдельными узловыми швами. Свободный доступ к корму и воде восстанавливали со 2-х суток после лапаротомии.

Были сформированы две экспериментальные группы: опытная (n=70) и контрольная (интактные животные, n=10).

В опытной группе животных по 10 крыс выводили из эксперимента через 1, 3, 6, 24, 72 часа, 7 суток и 14 суток от начала моделирования ОП путем внутримышечного введения смертельной дозы ксилазина. На этапе наркоза выполняли релапаротомию, визуально оценивали и описывали макроскопические признаки ОП. Учитывали количество и характер выпота в брюшной полости, наличие и количество бляшек стеатонекроза, размеры панкреатического инфильтрата и органы, вовлеченные в его состав, рыхлость/плотность инфильтрата, вид и размеры зоны деструкции. В поздние сроки (7–14 суток) оценивали выраженность, плотность и распространенность рубцово-склеротических изменений, развивающихся по ходу инволюции инфильтрата. У всех животных забирали кровь из нижней полой вены для биохимического исследования и образцы ткани ПЖ для морфологического исследования.

Биохимические исследования выполняли в клинично-диагностической лаборатории НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. В сыворотке крови определяли активность общей α -амилазы, специфической панкреатической амилазы и липазы на биохимическом анализаторе “AU 2700” (Beckman Coulter, США) с применением реактивов фирмы Beckman Coulter (США).

Для гистологического исследования ткань ПЖ фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микрофотосъемки проводили на цифровой камере ЕС3 (Leica, Германия). Материал для электронной микроскопии фиксировали в смеси параформ-глутаральдегид 1:1, заливали в эпоксидные смолы, электронные снимки производили на просвечивающем электронном микроскопе HT7700 (Hitachi, Япония).

Статистическую обработку данных проводили с помощью свободного программного обеспечения R версии 3.5.1. Данные представляли в виде медианы и квартилей – Me ($Q_1; Q_3$). Парное сравнение опытной и контрольной групп в каждой временной точке выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Предложенная модель ЭОТП позволила во всех случаях воспроизвести деструктивный ОП с характерными морфологическими и лабораторными признаками. Умерли 2 крысы из 70 –

летальность, обусловленная ЭОТП, составила 2,86%.

Результаты исследования динамики лабораторных маркеров (α -амилазы, специфической панкреатической амилазы и липазы) при ЭОТП по сравнению с контрольной группой представлены в табл. 1.

Анализ динамики α -амилазы показал, что через 1 час после травмы ПЖ ее активность превышала показатель в контрольной группе в 1,6 раза, через 3 часа – в 2,3 раза, через 6 часов – в 4,4 раза (максимум), далее отмечалось снижение ее активности: через 24 часа превышение нормы было в 1,7 раза, через 3 суток и далее показатель не превышал значения контрольной группы.

Анализ динамики специфической панкреатической амилазы показал, что через 1 час после травмы ПЖ ее активность превышала показатель в контрольной группе в 1,8 раза, через 3 часа – в 2,7 раза, через 6 часов – в 4,8 раза (максимум), далее отмечалось снижение ее активности: через 24 часа превышение показателя контрольной группы было в 1,9 раза, через 3 суток и далее активность специфической панкреатической амилазы не превышала показателя контрольной группы.

В динамике развития ЭОТП наиболее ярко показала себя липаза. Уже через 1 час после травмы ПЖ ее активность превышала показатель контрольной группы в 7,2 раза, через 3 часа – в 47 раз, через 6 часов – в 65 раз (максимум), далее отмечалось снижение ее активности: через 24 часа превышение показателя по сравнению с контрольной группой было в 6,9 раза, через 3 суток – в 3,6 раза, на 7-е сутки – в 2,1 раза и на 14-е сутки – в 2 раза.

Таким образом, изучение динамики активности лабораторных маркеров ОП (α -амилазы,

специфической панкреатической амилазы, липазы) на модели ЭОТП убедительно демонстрирует наличие лабораторных специфических признаков ОП. Динамика изменения активности ферментов по ходу течения ЭОТП позволяет рассматривать их в качестве маркеров, пригодных для сравнительной оценки эффективности консервативного лечения ОП с применением различных лекарственных препаратов и их комбинаций.

Морфологические исследования показали признаки, характерные для ОП и типичную динамику их изменений по ходу эволюции процесса.

Макроскопически в первые 3 и 6 часов после травмы ПЖ наблюдались кровоизлияния в месте повреждения паренхимы, геморрагическое пропитывание и нарастающий отек как в зоне повреждения, так и по периферии. Имелся геморрагический выпот, количество которого достигало 0,5 мл в сроки через 6 часов, уменьшаясь к 24 часам, в более поздние сроки выпот не определялся. В сроки 3 часа и 6 часов отмечалась гиповолемия, что проявлялось спадением нижней полой вены и вызывало затруднение при заборе крови из ее просвета, к 6 часам эти явления были менее выражены, в сроки 24 часа гиповолемия не наблюдалась. Очаги стеатонекроза в зоне повреждения появлялись в небольшом количестве в сроки 3 часа, увеличивались в размерах и в количестве к 6 часам, на 3-и сутки были выражены максимально, на 7-е сутки сохранялись немногочисленные очаги, на 14-е сутки – очаги панкреонекроза приобретали вид мелких рубцовых образований.

Рыхлый инфильтрат в зоне повреждения с преобладанием геморрагического отека начал определяться у отдельных животных уже к 3 часам после травмы, присутствовал во всех наблюдениях в сроки 6 часов, достигал максимальных размеров к 3-м суткам, к 7-м суткам

Таблица 1. Изменение активности лабораторных маркеров в динамике развития экспериментального острого травматического панкреатита

Table 1. Changes in the activity of laboratory markers in the dynamics of the development of experimental acute traumatic pancreatitis

Лабораторные маркеры	Контрольная группа	Опытная группа						
		Сроки взятия крови						
		1 час	3 часа	6 часов	24 часа	3 сут	7 сут	14 сут
α -амилаза, Ед/л	1803 (1569;1893)	2928* (2813;3515)	4156* (3451;6058)	7379* (4804;10316)	3089* (2467;4553)	1965 (1630;2209)	1853 (1663;1966)	1929 (1743;2243)
Панкреатическая амилаза, Ед/л	1483 (1285;1568)	2645* (2559;3249)	4063* (3239;6272)	7071* (4698;9071)	2846* (2445;4397)	1584 (1446;1881)	1511 (1305;1642)	1636 (1473;1885)
Липаза, Ед/л	14,84 (13,86;18,74)	107,0* (83,9;137,7)	703,2* (490,9;945,7)	971,9* (651,9;1255)	102,8* (89,83;434,8)	53,24* (43,9;67,2)	31,28* (25,45;36,99)	29,02* (24,9;30,68)

* – различия между опытной и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$)

уплотнялся и уменьшался в размерах, к 14-м суткам изменения в зоне травмы приобретали черты плотного рубцового образования.

Микроскопически на малых сроках после травмы (3–6 часов) в селезеночном сегменте ПЖ определялся крупный участок кровоизлияния с плохо различимыми дольками ацинарной ткани (рис. 2).

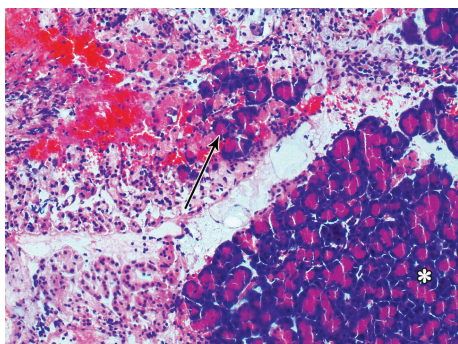


Рис. 2. Микрофотография. Микроскопическая картина экспериментального острого травматического панкреатита на малых сроках после травмы (3–6 часов). Гистологически определяется некроз ацинусов доли поджелудочной железы с геморрагическим пропитыванием (стрелка) на границе с сохраненной структурой органа (*), окраска гематоксилином и эозином (H&E), увеличение $\times 200$

Fig. 2. Micrograph. Microscopic image of experimental acute traumatic pancreatitis early after injury (3–6 hours). Histologically, necrosis of the pancreatic lobe acini with hemorrhagic impregnation (arrow) is detected at the border with the intact organ structure (*). Stained with hematoxylin and eosin (H&E), magnification $200\times$

Гистологически преобладали процессы деструкции ацинарной ткани, заключавшиеся в диффузной эозинофилии цитоплазмы ацинарных клеток (АК) с потерей ее полярности, утратой визуализации секреторных гранул (рис. 3).

Электронно-микроскопически отмечались нарушение целостности цитоплазматических мембран АК при сохранении контуров базальных мембран ацинуса, микровезикуляция мембран шероховатого ретикулума, нарушение целостности наружной ядерной мембраны с утерей прикрепленных рибосом, отсутствие визуализации зрелых гранул зимогена. В ацинусе АК в состоянии завершеного некроза выглядели в виде многоядерного симпласта с полной деструкцией органелл цитоплазмы (рис. 4). Утечка содержимого секреторных гранул в цитоплазму АК и интерстиций проявлялась ферментативным незавершенным некрозом ацинарной и жировой ткани.

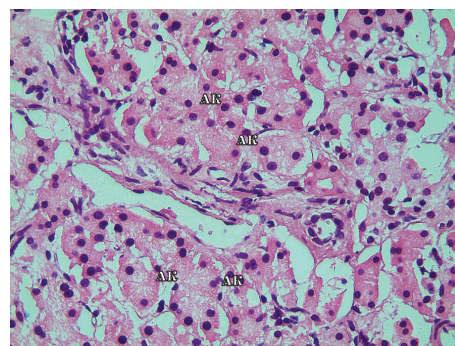


Рис. 3. Микрофотография. Микроскопическая картина экспериментального острого травматического панкреатита на малых сроках после травмы (3–6 часов). Гистологически отмечается деструкция ацинарной ткани поджелудочной железы, с диффузной эозинофилией цитоплазмы ацинарных клеток (АК), утратившей полярность и секреторные гранулы, окраска H&E, увеличение $\times 400$

Fig. 3. Micrograph. Microscopic image of experimental acute traumatic pancreatitis early after injury (3–6 hours). Histologically, destruction of the acinar tissue of the pancreas is noted, with diffuse eosinophilia of the cytoplasm of acinar cells (AC) that have lost polarity and secretory granules. H&E staining, magnification $400\times$

Через 1 сутки после травмы отмечалось увеличение масштабов некротических и некробиотических изменений ацинарной и жировой ткани ПЖ, прослеживались признаки демаркационного воспаления с инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами междолькового и межацинарного интерстиция. Гистологически и электронно-микроскопически в так называемых переходных зонах в пределах группы долек или одной дольки прогрессировали дистрофические изменения в виде вакуолизации цитоплазмы АК с очаговой деструкцией органелл без отграничения их от жизнеспособных структур клеток, что указывает на прогрессирование деструктивных процессов (рис. 5).

Гистологически преимущественно с 3-х суток просматривались признаки организации погибшей ткани в части долек в виде разной степени интенсивности макрофагальной и фибробластической реакции, а также регенерации в виде формирования клеточных ацинарно-протоковых агрегатов с адгезией одиночных АК в их структуру (рис. 6). Электронно-микроскопически вышеописанные клеточные агрегаты были представлены скоплениями ацинарных, протоковых клеток с преобладанием тех или иных единичных эндокринных клеток, объединенных общей базальной мембраной, с адгезией свободно лежащих АК из интерстиция в периферические

отделы агрегата (рис. 7). Встречались многочисленные двуядерные АК. Такие изменения железистой ткани указывают на попытку полноценной регенерации, которая заканчивалась в основном регенерацией протоковых клеток, с возможной дифференцировкой в эндокринные. Дифференцировка высокоспециализированных АК в протоковые приводит к потере ацинарной паренхимы органа.

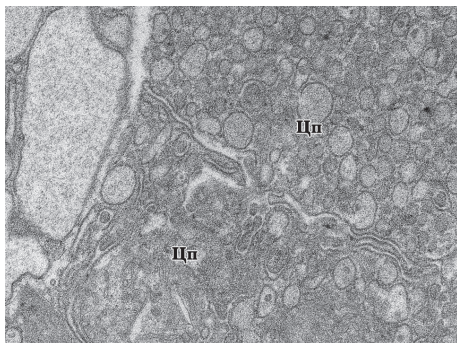


Рис. 4. Электронограмма экспериментального острого травматического панкреатита на малых сроках после травмы (3–6 часов). При сохранении контура базальной мембраны ацинуса визуализируются признаки нарушения целостности цитоплазматических мембран ацинарных клеток с утратой секреторных гранул и микровезикуляцией мембранных структур цитоплазмы (Цп), увеличение $\times 10000$

Fig. 4. Electron diffraction pattern of experimental acute traumatic pancreatitis early after injury (3–6 hours). While the contour of the acinar basement membrane is preserved, signs of disrupted integrity of the cytoplasmic membranes of acinar cells with the loss of secretory granules and microvesiculation of the cytoplasm (CP) membrane structures are visualized, magnification $10000\times$



Рис. 5. Электронограмма экспериментального острого травматического панкреатита, срок после травмы 1 сутки. В околоядерной зоне цитоплазмы ацинарных клеток видны аутофагосомы (Аф), увеличение $\times 10000$

Fig. 5. Electron diffraction pattern of experimental acute traumatic pancreatitis, 1 day after injury. Autophagosomes (APh) are visible in the perinuclear zone of the cytoplasm of acinar cells, magnification $10000\times$

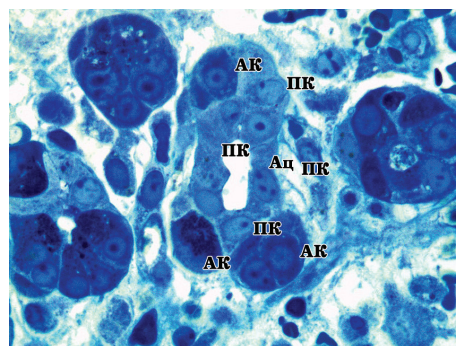


Рис. 6. Микрофотография. Микроскопическая картина экспериментального острого травматического панкреатита, срок после травмы 3 суток. Формирование клеточных ацинарно-протоковых агрегатов с адгезией одиночных ацинарных клеток (АК) в их структуру. Гистологически на полутонком срезе визуализируется измененный ацинус (Ац) с преобладанием в составе протоковых клеток (ПК), с макрофагальной и фибробластической реакцией в межацинарном интерстиции, окраска метиленовый синий-азур II, увеличение $\times 400$

Fig. 6. Micrograph. Microscopic image of experimental acute traumatic pancreatitis, 3 days after injury. Formation of cellular acinar-ductal aggregates with adhesion of single acinar cells (AC) into their structure. Histologically, a semi-thin section shows an altered acinus (Ac) with a predominance of ductal cells (DC), with a macrophage and fibroblastic reaction in the interacinar interstitium, stained with methylene blue-azure II, magnification $400\times$

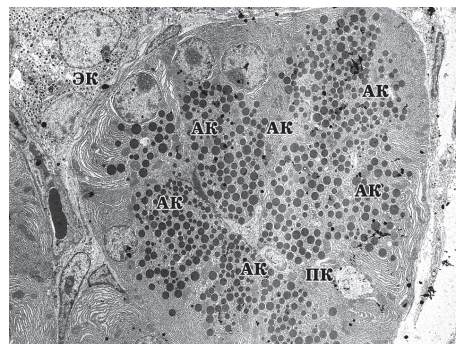


Рис. 7. Электронограмма экспериментального острого травматического панкреатита, срок после травмы 3 суток. Измененный ацинус с преобладанием ацинарных клеток (АК) над протоковыми клетками (ПК), с наличием единичных эндокринных клеток (ЭК), увеличение $\times 10000$

Fig. 7. Electron diffraction pattern of experimental acute traumatic pancreatitis, 3 days after injury. Altered acinus with a predominance of acinar cells (AC) over ductal cells (DC), with the presence of single endocrine cells (EC), magnification $10000\times$

На поздних сроках после травмы (7–14 суток) в зонах макроскопически вовлеченных в воспалительный инфильтрат с различными дольками и немногочисленными жировыми некрозами отмечалось полное замещение железистой ткани соединительной, в которой еще сохранялись

инкапсулированные очаги некротического детрита, разобщенные мигрирующими макрофагами и фибробластами, одиночные или группы протоковых клеток, формирующих трубчатые структуры, с последующей их атрофией и замещением соединительной тканью (рис. 8). Эти изменения свидетельствуют о неполноценной регенерации ацинарной ткани, атрофии долек с соединительнотканым замещением больших масштабов жизнеспособной ацинарной паренхимы.

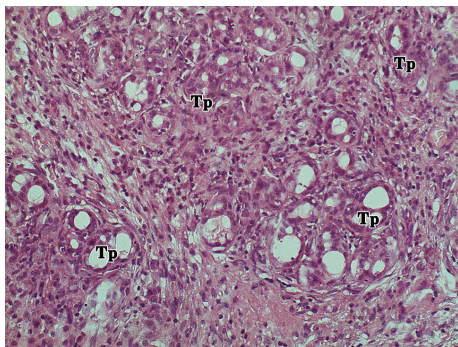


Рис. 8. Микрофотография. Микроскопическая картина экспериментального острого травматического панкреатита в поздние сроки после травмы (7–14 суток). Гистологически наблюдается участок молодой фиброзной ткани с эпителиальными трубчатыми структурами (Тр) на месте погибшей ацинарной паренхимы, окраска Н&Е, увеличение $\times 200$

Fig. 8. Micrograph. Microscopic image of experimental acute traumatic pancreatitis at later stages after injury (7–14 days). Histologically, an area of young fibrous tissue with epithelial tubular structures (Tub) is seen at the site of dead acinar parenchyma, H&E staining, magnification $200\times$

Полученные результаты показывают, что модель ЭОТП отражает типичный морфогенез ОП с ферментативным некрозом ацинарной и жировой ткани, демонстрирует признаки прогрессирования заболевания в виде фокальной внутриклеточной деструкции с вторичным воспалением и неполноценную регенерацию ацинарной ткани с заместительным склерозом и уменьшением масштабов жизнеспособной и функционально активной ткани органа.

Обсуждение

Как показал анализ литературы, среди многообразия методик моделирования ОП модели ЭОТП представлены крайне скудно. По-видимому, это объясняется тем фактом, что травмы ПЖ редки и случаются всего у 2–5% пострадавших от травматических повреждений. При этом они часто незаметны и трудно поддаются лечению, сопро-

вождаются более высокой заболеваемостью и смертностью [15], что побудило нас к изучению патогенеза ЭОТП и к разработке стратегий лечения в дальнейшем. Травматические методы моделирования ОП основаны на введении непосредственно в ткань ПЖ желчи, скипидара, кислот, солей, масла и других раздражителей, термокоагуляции, криодеструкции и т.д. При этом модели, наиболее приближенные к клинике, связаны с различными видами размозжения ПЖ, которые у человека могут быть вызваны закрытой или проникающей травмой живота, однако считают, что эти модели интересны только в историческом аспекте, так как не отвечают требованиям экстраполяции патологического процесса [16].

В литературе нами обнаружено несколько экспериментальных работ, направленных на изучение патоморфоза ЭОТП. Так, в работе Л.Н. Роговой (2021) [17] на крысах была разработана модель ЭОТП путем нанесения по поверхности паренхимы железы иглой от инсулинового шприца на глубину среза иглы двух параллельных надсечек длиной по 1 см. Через 7 суток с момента моделирования гистологически выявлялись очаговые дистрофические изменения панкреатитов. В работе китайских ученых для моделирования ЭОТП использовали сжатый воздух для воздействия на ПЖ при давлении 400 кПа [15]. Такая модель точно имитирует патогенез изолированного ОП без повреждения других соседних органов. Через 24 часа после индукции ударной травмы были обнаружены повышенный уровень сывороточной амилазы, а также отек, некроз, кровоизлияния и признаки воспалительного процесса в ткани ПЖ. Р.Р. Рагимовым (2017) [18] были выполнены эксперименты на 10 свиньях мясной породы. Моделировали острый травматический панкреатит путем раздавливания в области перешейки ПЖ с введением 1 мл собственной желчи в область травмы. С целью стимуляции секреции ПЖ животных трижды поили водой с 40% раствором этанола. К концу 3-х суток после моделирования животных выводили из эксперимента. В этом эксперименте данные лабораторных исследований, макро- и микроскопические поражения ПЖ оценивались только на 3-и сутки после моделирования.

Существенным недостатком этих работ является тот факт, что в них не была прослежена динамика развития патологического процесса от момента нанесения травмы до отдаленных последствий.

Выводы

Нами впервые продемонстрирована динамика лабораторных маркеров ОП и морфологических изменений ткани ПЖ как в досуточные сроки после травмы (1, 3, 6, 24 часа), так и в первые две недели (72 часа, 7 суток и 14 суток) от начала моделирования ЭОТП. В отличие от ранее опубликованных работ нами убедительно показаны этапы течения патологического процесса: от ранних морфологических проявлений альтеративно-экссудативной фазы воспаления в 1-е–3-и сутки, сопровождающихся досуточными пиковыми значениями амилазы, вплоть до завершеного рубцевания к 14-м суткам на фоне повышенной активности липазы в финале инфильтративно-пролиферативной фазы.

Заключение

Модель экспериментального острого травматического панкреатита позволяет проследить все характерные этапы эволюции зоны панкреатогенной деструкции от альтеративно-экссудативной фазы воспаления к инфильтративно-пролиферативной со всеми типичными лабораторными и морфологическими проявлениями.

1. Модель экспериментального острого травматического панкреатита, индуцированного дозированным раздавливанием паренхимы поджелудочной железы, демонстрирует достоверное повышение уровня лабораторных маркеров острого панкреатита: α -амилазы в сроки 1–24 часа, панкреатической амилазы в сроки 1–24 часа и липазы в сроки от 1 часа до 14 суток от начала эксперимента.

2. Модель экспериментального острого травматического панкреатита, индуцированного дозированным раздавливанием паренхимы поджелудочной железы, позволяет воспроизвести морфологическую картину острого деструктивного панкреатита и проследить характерный патоморфоз острого панкреатита на этапах его течения, от ранних морфологических проявлений альтеративно-экссудативной фазы воспаления в 1-е–3-и сутки до завершеного рубцевания в финале инфильтративно-пролиферативной фазы к 14-м суткам от начала эксперимента.

3. Предлагаемая модель экспериментального острого травматического панкреатита не сопровождается значительной гибелью лабораторных животных, летальность составила 2,86%. Она технически легко выполнима, стандартизована по методике, интенсивности, локализации, площади, силе и продолжительности воздействия фактора, вызывающего панкреонекроз.

Список литературы/References

1. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of pancreatic injury induced by basic amino acids differ between L-arginine, L-ornithine, and L-histidine. *Front Physiol.* 2018;9:1922. PMID: 30697165 <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01922> eCollection 2018.
2. Гущин Я.И., Шедько В.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительная морфология поджелудочной железы экспериментальных животных и человека. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018;(3):33–48. Gushchin YaI, Shedko VV, Muzhikyan AA, Makarova MN, Makarov VG. Comparative morphology of the pancreas of experimental animals and humans. *Laboratory Animals for Science.* 2018;(3):33–48. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-04>
3. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1180–1193. PMID: 23622127 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.043>
4. Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA, Dudeja V. Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol.* 2007;69(1):249–269. PMID: 17059357 <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.161253>
5. Rifai Y, Elder AS, Carati CJ, Hussey DJ, Li X, Woods CM, et al. The tripeptide analog feG ameliorates severity of acute pancreatitis in a caerulein mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1094–1099. PMID: 18308855 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00534.2007>
6. Biczó G, Hegyi P, Dosa S, Shalbuyeva N, Berczi S, Sinervirta R, et al. The crucial role of early mitochondrial injury in L-lysine-induced acute pancreatitis. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(10):2669–2681. PMID: 21644850 <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4065>
7. Rakonczay Z, Hegyi P, Dósa S, Iványi B, Jármai K, Biczó G, et al. A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2117–2127. PMID: 18594222 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817d7f5c>
8. Toma H, Winston J, Micci M, Shenoy M, Pasricha PJ. Nerve growth factor expression is up-regulated in the rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(5):1373–1381. PMID: 11054396 <https://doi.org/10.1053/gast.2000.19264>
9. Kui B, Balla Z, Vasas B, Végh ET, Pallagi P, Kormányos ES, et al. New insights into the methodology of L-arginine-induced acute pancreatitis. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0117588. PMID: 25688985 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117588> eCollection 2015.
10. Bernard C. *Leçons de Physiologie Expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France.* Vol. 2. Paris: J.B. Baillière et fils; 1856.
11. Lerch MM, Aghdassi AA. The role of bile acids in gallstone-induced pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;138(2):429–433. PMID: 20034603 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.012>
12. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Murine models of acute pancreatitis: a critical appraisal of clinical relevance. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2794. PMID: 31181644 <https://doi.org/10.3390/ijms2011279>
13. Yamano M, Umeda M, Miyata K, Yamada T. Protective effect of the combined treatment of pancreatic and neutrophil elastase inhibitors on acute pancreatitis elicited by lipopolysaccharide in rats given intraductal injection of taurocholate plus trypsin. *Nannyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 1998;357(5):558–564. PMID: 9650810 <https://doi.org/10.1007/PL00005208>
14. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1901;(12):182–190.
15. Xiang K, Cheng L, Luo Z, Ren J, Tian F, Tang L, et al. Glycyrrhizin suppresses the expressions of HMGB1 and relieves the severity of traumatic pancreatitis in rats. *PLoS One.* 2014;9(12):e115982. PMID: 25541713 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115982> eCollection 2014.
16. Агапов М.А., Горский В.А., Петров В.А., Поливода М.Д., Кравченко А.Ю., Баттаев А.И. Способы моделирования острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2014;(3):25–29. Agapov MA, Gorskiy VA, Petrov VA, Polivoda MD, Kravchenko AY, Battaev AI. Modeling techniques of acute pancreatitis: a literature review. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2014;(3):25–29. (In Russ.).
17. Рогова Л.Н., Ермак М.В., Григорьева Н.В., Экова М.Р., Попов Д.А., Шестернина Н.В. и др. Сравнительная оценка методов моделирования острого экспериментального панкреатита. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2021;(4):16–20. Rogova LN, Ermak MV, Grigorieva NV, Ekova MR, Popov DA, Shesternina NV, et al. Comparative evaluation of methods for modeling acute experimental pancreatitis. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2021;(4):16–20. (In Russ.).
18. Рахимов Р.Р. Экспериментальная модель острого панкреатита. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;1(55):152–154. Rakhimov RR. The experimental model of acute pancreatitis. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2017;1(55):152–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.55.028>

Информация об авторах

Александр Владимирович Гришин	д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0009-0008-8555-4905 , grishinav@sklif.mos.ru 20% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ результатов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи
Евгения Никитична Бородина	заведующая вивариумом ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8074-287X , borodina@sklif.mos.ru 15% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа
Наталья Сергеевна Тропская	д-р биол. наук, заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-5870-9483 , tropskayans@sklif.mos.ru 15% – разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи
Петр Андреевич Ярцев	проф., д-р мед. наук, заведующий отделением неотложной хирургии, эндоскопии, интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , yartsevpa@sklif.mos.ru 10% – научное руководство, обсуждение результатов, корректировка и утверждение текста рукописи
Галина Павловна Титова	проф., д-р мед. наук, заведующая научным отделом патологической анатомии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-7843-5782 , titovagp@sklif.mos.ru 15% – выполнение и описание результатов морфологического исследования, написание текста рукописи, обсуждение результатов
Диана Аразовна Пардилова	врач патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0009-0002-3609-6086 , pardilovada@sklif.mos.ru 10% – выполнение и описание результатов морфологического исследования, написание текста рукописи
Елена Валерьевна Клычникова	канд. мед. наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@sklif.mos.ru 10% – выполнение и описание результатов биохимического исследования, написание текста рукописи, обсуждение результатов
Виктория Ярославовна Киселевская-Бабинина	младший научный сотрудник лаборатории автоматизированной системы управления лечебно-диагностическим процессом ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9057-2162 , kiselevskayavy@sklif.mos.ru 5% – статистический анализ данных

Information about the authors

Aleksandr V. Grishin	Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0009-0008-8555-4905 , grishinav@sklif.mos.ru 20%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of results, writing the manuscript, review of publications on the topic of the article
Evgeniya N. Borodina	Head of the Vivarium, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8074-287X , borodina@sklif.mos.ru 15%, development of research design, obtaining data for analysis
Nataliya S. Tropskaya	Dr. Sci. (Biol.), Head of the Scientific Laboratory of Experimental Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-5870-9483 , tropskayans@sklif.mos.ru 15%, development of research design, analysis of results, writing of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Petr A. Yartsev	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy, Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , yartsevpa@sklif.mos.ru 10%, scientific supervision, discussion of results, correction and approval of the manuscript text
Galina P. Titova	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Pathological Anatomy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-7843-5782 , titovagp@sklif.mos.ru 15%, description of the morphological study results, writing the text of the manuscript, discussion of the results
Diana A. Pardilova	Pathologist, Scientific Department of Pathological Anatomy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0009-0002-3609-6086 , pardilovada@sklif.mos.ru 10%, conduct of morphology studies and interpreting the results, writing the text of the manuscript
Elena V. Klychnikova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@sklif.mos.ru 10%, conduct of biochemistry study and interpreting the results, writing the text of the manuscript, discussing the results
Victoria Ya. Kisselevskaya-Babinina	Junior Researcher, Laboratory of Automated Control System for the Diagnostic and Treatment Process, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9057-2162 , kiselevskayavy@sklif.mos.ru 5%, statistical data analysis

Статья поступила в редакцию 11.06.2025;
одобрена после рецензирования 20.06.2025;
принята к публикации 29.09.2025

The article was received on June 11, 2025;
approved after reviewing on June 20, 2025;
accepted for publication on September 29, 2025