

В.А. Туманский, И.С. Коваленко

## Патоморфологическая характеристика перестройки ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** фиброз поджелудочной железы, перестройка ацинарной ткани, хронический панкреатит.

Патоморфологический анализ ацинарно-островковой перестройки поджелудочной железы у 20 больных хроническим панкреатитом показал, что при тяжелом пери-интралобулярном фиброзе в зонах активной ацинарной перестройки ткани нарастает апоптоз каспаза-3+ ацинарных клеток, частично компенсируемый их пролиферацией и новообразованием мелких СА 19-9-позитивных терминальных протоков. На фоне повышенного уровня экспрессии MMP-9 и очень низкого уровня экспрессии TIMP-1 панкреатическими клетками упорядоченный молекулярно-волоконистый матрикс базальных мембран ацинусов замещается фибриллярным коллагеном I и III типа, исключающим возможность регенерации типичных ацинусов. При тяжелом фиброзе прогрессирует утрата ацинарной ткани и появление на ее месте функционально несостоятельных тубулярных комплексов, а также тубуло-островковых комплексов с функционирующими эндокринными островками Лангерганса.

### Патоморфологічна характеристика перебудови ацинарно-острівцевої тканини при тяжкому фіброзі підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

В.О. Туманський, І.С. Коваленко

Патоморфологічний аналіз ацинарно-острівцевої перебудови підшлункової залози у 20 хворих на хронічний панкреатит засвідчив, що при тяжкому пери-інтралобулярному фіброзі в зонах активної ацинарної перебудови тканини наростає апоптоз каспаза-3+ ацинарних клітин, що частково компенсується їх проліферацією і новоутворенням дрібних СА 19-9-позитивних терминальних протоків. На тлі підвищеного рівня експресії MMP-9 і дуже низького рівня експресії TIMP-1 панкреатичними клітинами упорядкований молекулярно-волоконистий матрикс базальних мембран ацинусів замінюється фібрилярним коллагеном I і III типу, що виключає можливість регенерації типових ацинусів. При тяжкому фіброзі прогресує втрата ацинарної тканини і поява на її місці функціонально неспроможних тубулярних комплексів, а також тубуло-острівцевих комплексів із функціонуючими ендокринними острівцями Лангерганса.

**Ключові слова:** фіброз підшлункової залози, перебудова ацинарної тканини, хронічний панкреатит.

**Патологія.** – 2013. – №2 (28). – С. 72–77

### Pathomorphological characteristics of the restructuring of acinar-insular tissue in severe fibrosis of the pancreas in patients with chronic pancreatitis

V.A. Tumanskiy, I.S. Kovalenko

Pathomorphological analysis of acinar-insular restructuring of the pancreas in 20 patients with chronic pancreatitis showed that in severe peri-intralobular fibrosis in areas of active restructuring of acinar tissue increases apoptosis of caspase-3+ acinar cells, partially compensated by their proliferation and the formation of new small CA 19-9-positive terminal ducts. On the background of significant level of MMP-9 expression and a very mild level of TIMP-1 expression by pancreatic cells the ordered molecular fibrous matrix of the basement membranes of acini is replaced by fibrillar collagen types I and III, excluding the possibility of regeneration of typical acini. The loss of acinar tissue progresses in severe fibrosis and then it is substituted by functionally invalid tubular complexes and tubular-insular complexes with functioning islet endocrine islets of Langerhans.

**Key words:** fibrosis of the pancreas, the restructuring of acinar tissue, chronic pancreatitis.

**Pathologia.** 2013; №2 (28): 72–77

Хронический панкреатит (ХП) сопровождается прогрессирующим фиброзом поджелудочной железы (ПЖ), ассоциированным с регрессией ее ацинарной ткани и эндокринного аппарата на поздних стадиях болезни [1,2]. В оставшихся атрофичных долях железы обнаруживаются расширенные дуктолоподобные структуры с диспластичным эпителием, получившие название тубулярные комплексы (ТК), а также островки Лангерганса или мелкие группы инсулин-продуцирующих клеток, образующие так называемые тубуло-островковые комплексы (ТОК) [3]. Морфогенез регрессии и атрофии ацинарной ткани при фиброзе ПЖ, а также особенности образования тубулярных и тубуло-островковых комплексов до конца не изучены и сегодня являются предметом интенсивных исследований [4,5].

#### Цель работы

Микроскопический и иммуногистохимический анализ перестройки ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.

#### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование интраоперационных панкреатобиопсий из головки, тела и хвоста ПЖ у 20 больных (в возрасте от 30 до 72 лет) ХП с тяжелым панкреатифиброзом, а также ПЖ у 10 умерших больных без клинико-морфологических проявлений панкреатита (группа условного контроля). Для патоморфологического исследования материал ПЖ фиксировали в забуференном 10% формалине и за-

ливали в парафин. Микроскопические изменения в ПЖ анализировали в микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином; выраженность и гистотопографические разновидности фиброза ПЖ оценивали при окраске срезов по Ван Гизон и Массон-триколор. В парафиновых срезах непрямым иммунопероксидазным методом изучали пролиферативную активность и апоптоз клеток ПЖ с использованием моноклональных антител Мо a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1, («ДАКО», Дания) и Мо a-Hu Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP03 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США); накопление в зонах фиброза коллагена III и IV типа – с применением моноклональных антител Rb a-Hu Collagen III, Clone RAN C33 («Имтек», Россия) и Мо a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22 («ДАКО», Дания); экспрессию клетками ПЖ металлопротеиназы-9 (ММР-9) и ее тканевого ингибитора TIMP-1 – с использованием поликлональных антител Rb a-Hu MMP-9, 92kDa Collagenase IV, («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) и моноклональных антител Мо a-Hu TIMP-1 Ab-2, Clone 102D1 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Центроацинарные клетки и терминальные протоки выявляли с использованием моноклональных антител Мо a-Hu CA 19-9, Clone C241:5:1:4 («DBS», США). Иммунопозитивный материал выявляли системой визуализации DAKO En Vision+ с диаминбензидином.

Прролиферативную активность клеток ПЖ и экспрессию ними каспазы-3 в каждом случае определяли путем подсчета процента иммунопозитивных клеток в 5 стандартизованных полях зрения микроскопа AxioPlan 2 («Carl Zeiss», Германия) при увеличении  $\times 200$ . Прролиферативную активность клеток оценивали по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах (Risberg B. et al., 2002): 0 баллов = 0–5% клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6–25%, 2 балла = 26–50%, 3 балла = 51–75%, 4 балла = 76–100% клеток с иммунопозитивными ядрами. Уровень ядерной экспрессии 0 и 1 балл оценивали как низкий, 2 и 3 балла – как умеренный, 4 балла – как высокий. Уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 расценивали как низкий при наличии 0–33% иммунопозитивных клеток, как умеренный – при наличии 34–66% иммунопозитивных клеток, как выраженный – при наличии 67–100% иммунопозитивных клеток ПЖ (Joachim E. et al., 2003).

Морфометрические измерения экспрессии ММР-9 и TIMP-1 клетками ПЖ, а также накопления коллагена III и IV типа проводили путем фотосъемки цифровой фотокамерой «Olympus 3040» (Япония) в микроскопе AxioPlan 2 («Carl Zeiss», Германия) 5 полей зрения (при увеличении  $\times 200$ ) гистотопографически разных отделов ПЖ с иммунопозитивной экспрессией соответствующего маркера. С использованием медицинской программы анализа и обработки цифровых изображений ImageJ, иницированной W. Rasband (1997–2012) [6], в полученных изображениях определяли площади экспрессии ММР-9 и TIMP-1 клетками ПЖ, а также площади накопления коллагена III и IV типа, которые представляли собой процентное соотношение числа пикселей циф-

рового изображения зон экспрессии к общему числу пикселей в изображении. Далее по стандартной шкале яркости интенсивность экспрессии изучаемых маркеров количественно градуировали в условных единицах оптической плотности (УЕОП) (от 0 – белый до 255 – черный) и разбивали на 4 категории (Katayama A. et al., 2004): негативная реакция – 0–20 УЕОП; слабая экспрессия – 21–50 УЕОП; умеренная экспрессия – 51–100 УЕОП; выраженная экспрессия – более 100 УЕОП.

Количественные результаты морфометрии оценивали методами вариационного статистического анализа средних величин, сопоставляли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона.

### Результаты и их обсуждение

При тяжелом панкреатическом перитубулярном, интралобулярном и интралобулярном фиброзе у больных ХП в ПЖ остаются лишь небольшие фокусы сохранной экзокринной ткани. В обширных полях фиброза определяются расширенные крупные панкреатические протоки, суженные и частично облитерированные артерии, зоны активной перестройки ацинарной ткани, а также сформированные тубулярные и тубуло-островковые комплексы.

В зонах активной перестройки ацинарной ткани обнаруживаются дольки с умеренным интралобулярным фиброзом, содержащие относительно сохраненные ацинусы и мелкие протоки, а также мелкие дольки с очень малым количеством энзим-продуцирующих ацинарных клеток и ацинусов, в которых расположены расширенные мелкие протоки с диспластичным эпителием, получившие название дуктулоподобные структуры, или тубулярные комплексы (рис. 1).

Последствия структурной перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ отражает наличие в полях фиброзной ткани тубулярных и тубуло-островковых комплексов, практически лишенных ацинарных клеток. Эти комплексы представляют собой «аденоматоидные» структуры или сохранившиеся эндокринные островки, расположенные рядом с мелкими дуктулоподобными структурами (рис. 2).

При ИГХ анализе уровня апоптоза панкреатических клеток в зонах ацинарно-островковой перестройки при тяжелом фиброзе ПЖ установлено, что цитоплазматическая экспрессия каспазы-3 определяется в ацинарных и островковых клетках, в эпителии тубулярных и тубуло-островковых комплексов, а также в единичных панкреатических звездчатых клетках (ПЗК) (рис. 3).

В зонах активной перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ у 62% больных ХП обнаруживается умеренный уровень экспрессии каспазы-3 (определяющийся в 34–66% ацинарных, тубулярных, островковых клеток и ПЗК); у 38% больных обнаружен низкий уровень экспрессии каспазы-3 – менее чем в 25% названных клеток. В отличие от этого, в сохраненных ацинарных дольках, расположенных в полях фиброза ПЖ, а также в ПЖ пациентов группы условного контроля, не страдавших ХП, экспрессия каспазы-3 определяется

менее чем в 1% панкреатических клеток.

В зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов при тяжелом фиброзе ПЖ у 33% больных ХП определяется умеренный уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 в эпителии этих комплексов, в островковых клетках и в сохранившихся одиночных ацинарных клетках; у 42% больных – низкий уровень экспрессии в перечисленных клетках, у 25% больных экспрессия каспазы-3 в клетках сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов не обнаружена.

Установлено, что при тяжелом фиброзе ПЖ имеет место активация апоптоза ацинарных, тубулярных и островковых клеток: умеренный уровень экспрессии каспазы-3 панкреатическими клетками определяется у 62% больных в зонах активной перестройки ацинарной ткани и у 33% больных – в зонах сформированных ТК и ТОК.

При параллельном ИГХ-исследовании уровня клеточной пролиферации обнаружено, что в зонах активной перестройки ацинарной ткани ядерная экспрессия Ki-67 отмечена в ацинарных клетках, в эпителии тубулярных комплексов, в клетках панкреатических островков, а также в ПЗК и одиночных клетках иммуноцитарных инфильтратов перифокальной фиброзной ткани (рис. 4).

В зонах активной перестройки уровень экспрессии Ki-67 в ядрах перечисленных клеток ПЖ у 38% пациентов достигает трех баллов (определяется более 51% иммунопозитивных клеток), у 62% больных – двух баллов (определяется более 26% Ki-67-позитивных клеток), что расценено как умеренный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации. Необходимо отметить, что в ткани ПЖ пациентов группы условного контроля, не страдавших ХП, экспрессия Ki-67 отмечена в ядрах единичных ацинарных клеток, единичных перидуктальных и междольковых ПЗК. Уровень экспрессии Ki-67 составляет 0 баллов, что свидетельствует о минимальной пролиферативной активности ацинарных клеток и покоящихся звездчатых клеток ПЖ.

У больных ХП с фиброзом ПЖ в зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов уровень ядерной экспрессии Ki-67 в эпителиоцитах этих комплексов, островковых клетках, сохранившихся единичных ацинарных клетках, а также в ПЗК перифокального фиброза у 16% пациентов достигает двух баллов (определяется 26–50% Ki-67 иммунопозитивных клеток), что расценено как умеренный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации. У 68% больных уровень экспрессии Ki-67 в названных клетках достигает одного балла (определяется 6–25% Ki-67+ клеток) и у 16% больных уровень экспрессии этого маркера составляет 0 баллов (определяется менее 6% Ki-67+ клеток), что свидетельствует о низком уровне ядерной экспрессии Ki-67 клетками ПЖ. У этих же больных в сохранных ацинарных дольках, расположенных в полях фиброза рядом со сформированными тубулярными и тубуло-островковыми комплексами, экспрессия Ki-67 определяется в ядрах единичных ацинарных клеток; ее

уровень составляет 0 баллов и свидетельствует о минимальной митотической активности клеток в сохранных ацинарных дольках. Таким образом, установлено: у больных ХП с фиброзом ПЖ средний уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 панкреатическими клетками в зонах активной перестройки ацинарной ткани достоверно более чем в 2 раза выше, чем в зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов ( $2,38 \pm 0,52$  балла против  $1,0 \pm 0,60$  балла,  $p < 0,05$ ), а также выше, чем в сохранных ацинарных дольках ПЖ и несравнимо выше, чем у пациентов группы условного контроля.

В зонах активной перестройки ацинарной ткани ПЖ обнаружены дольки с умеренным интралобулярным фиброзом, в которых центроацинарные клетки и эпителии взаимосвязанных с ними многочисленных терминальных протоков проявляют яркую экспрессию СА 19-9 (рис. 5), что может свидетельствовать о новообразовании мелких терминальных протоков на ранней стадии активной перестройки ацинусов ПЖ (рис. 4).

По данным N. Furuya, S. Kawa, O. Hasebe et al. (1996), при хроническом панкреатите СА 19-9 маркирует не только эпителий терминальных протоков, но и центроацинарные клетки [7]. Центроацинарные клетки и терминальные протоковые клетки, расположенные между периферическими ацинарными клетками и смежным протоковым эпителием, рассматриваются как возможные мультипотентные прогениторные клетки [8]. Центроацинарные клетки быстро пролиферируют после частичной резекции ПЖ [9], мышечные центроацинарные клетки *in vitro* экспрессируют гены *Hes1* и *Sox9*, которые маркируют прогениторные клетки в развивающейся ПЖ [10]. Однако исследование этих маркеров *in vivo* во взрослой ПЖ достоверно не определило их мультипотентной прогениторной активности [11].

Наличие активной структурной перестройки ацинарно-островковой ткани ПЖ у больных ХП подтверждают исследования А.С. Bateman et al. [12], которые определили более высокий уровень апоптотической гибели и пролиферативной активности ацинарных и островковых клеток в сравнении с нормой. Ключевую роль в патогенезе ХП играет апоптоз ацинарных клеток [13], способствующий активации фиброгенеза в ПЖ [12]. Апоптотические механизмы избирательно повреждают экзокринные клетки, оставляя эндокринные клетки относительно интактными в течение длительного времени [2, 13], поэтому дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза при ХП способствует утрате, прежде всего, ацинарной ткани, в последнюю очередь – эндокринных островков. Такую последовательность редукции ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе ПЖ подтверждает динамика симптоматики ХП, проанализированная нами в предыдущем исследовании [14].

Происходящие при тяжелом панкреатическом фиброзе изменения ацинарной ткани ПЖ во многом сходны с изменениями при циррозе печени, при котором неполноценность репаративной регенерации обусловлена не



столько недостаточностью пролиферирующих клеток, сколько отсутствием нормального внеклеточного молекулярно-волокнутого матрикса, необходимого для адресного распределения новообразующихся клеток [15]. В ранее проведенных нами исследованиях [16] установлено, что при ХП, по мере усиления панкреатического фиброза от умеренного перидуктально-интерлобулярного до циррозоподобного, в ПЖ усиливается экспрессия ММР-9 ацинарными, протоковыми клетками и ПЗК, а также повышается экспрессия ТИМР-1 ПЗК и макрофагами иммуноклеточных инфильтратов.

Учитывая важную роль металлопротеиназ и их ингибиторов в поддержании типичной органной архитектоники внеклеточного волокнуто-молекулярного матрикса [17], проведен корреляционный ИГХ-анализ экспрессии ММР-9 и ТИМР-1, а также накопления коллагена III и IV типа в зонах перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ. В поджелудочной железе пациентов, не страдавших ХП и панкреатическим фиброзом, мелкогранулярная экспрессия ММР-9 и ТИМР-1 определяется в цитоплазме единичных ацинарных и тубулярных клеток, а также единичных миофибробластов, что подтверждают и другие исследователи [4,17]. Сбалансированное состояние внеклеточного матрикса ПЖ у здоровых лиц отражает очень низкий уровень экспрессии ММР-9 и ТИМР-1 панкреатическими клетками ( $5,67 \pm 2,08$  УЕОП и  $2,1 \pm 1,44$  УЕОП соответственно).

В зонах активной перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ у 62% больных ХП обнаруживается мелкогранулярная диффузная цитоплазматическая и очаговая ядерная экспрессия ММР-9 в ацинарных и островковых клетках, а также в тубулярном эпителии и в периацинарных ПЗК, умеренный уровень которой составляет  $68,42 \pm 3,15$  УЕОП; у 38% больных определяется низкий уровень экспрессии ММР-9 панкреатическими клетками, составляющий  $36,29 \pm 2,75$  УЕОП. Обнаруженное увеличение числа ММР-9-позитивных клеток в ацинарной ткани при ХП отметили и другие авторы [18,19].

В зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов при тяжелом фиброзе ПЖ у 58% больных ХП отмечен низкий уровень экспрессии ММР-9 клетками ПЖ, составляющий  $29,16 \pm 2,05$  УЕОП; у 42% больных определен очень низкий уровень экспрессии ММР-9 панкреатическими клетками ( $12,48 \pm 4,34$  УЕОП), который хоть и расценивается как недостоверный, но все же более чем в 2 раза превышает базовый уровень экспрессии этого фермента у здоровых лиц.

При параллельном ИГХ-анализе у всех больных ХП в зонах перестройки ацинусов, сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов ПЖ обнаруживается фокальная цитоплазматическая и ядерная экспрессия ТИМР-1 в единичных ПЗК и немногочисленных островковых клетках ПЖ, низкий уровень которой составляет  $10,57 \pm 3,99$  УЕОП, что в 5 раз превышает уровень экспрессии ТИМР-1 в ПЖ пациентов группы контроля.

Таким образом, у больных ХП с тяжелым фиброзом ПЖ в зонах активной перестройки ацинарной ткани регистрируется повышенный (в сравнении с нормой) уровень экспрессии ММР-9 и ТИМР-1 панкреатическими клетками, который, тем не менее, не обеспечивает своевременной деградации коллагена I, III и IV типа, в избытке продуцируемого активированными звездчатыми клетками.

Параллельное ИГХ и морфометрическое исследование обнаружило определенную взаимосвязь между уровнем экспрессии ММР-9 панкреатическими клетками (выраженном в % площади, занимаемой этими клетками) и депонированием коллагена III и IV типа (в % занимаемой площади) в зонах активной перестройки ацинарной ткани ПЖ при ХП (рис. 6). Установлено, что уровень экспрессии ММР-9 панкреатическими клетками в зонах активной перестройки ацинарной ткани ПЖ составляет  $0,85 \pm 0,16\%$ , а площадь накопления иммунопозитивного коллагена III и IV типа в этих зонах составляет  $1,46 \pm 0,42\%$  и  $0,69 \pm 0,39\%$  соответственно. При корреляционном анализе определено: между уровнем экспрессии ММР-9 панкреатическими клетками в зонах активной перестройки ацинарной ткани и площадью накопления в них коллагена III типа отмечена прямая средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = +0,62$ ), а между площадью экспрессии клетками ММР-9 и площадью накопления коллагена IV типа – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,55$ ).

Таким образом, можно предположить, что в процессе структурной перестройки ацинарно-островковой ткани при фиброзе ПЖ у больных ХП повышенная экспрессия ММР-9 различными типами клеток и одновременно сниженная экспрессия ТИМР-1 способствуют разрушению, прежде всего, коллагена IV типа базальных мембран ацинусов и депонированию на их месте фибриллярного коллагена III и I типа. Это подтверждается также тем, что у этих больных в зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов, отражающих финал ацинарной перестройки ПЖ, определяется низкий и очень низкий уровень экспрессии ММР-9, что на фоне низкого уровня экспрессии ТИМР-1 способствует избыточному депонированию коллагенов всех типов, необратимо нарушающих архитектуру внеклеточного матрикса ацинусов ПЖ. Грубое нарушение архитектоники внеклеточного матрикса исключает возможность регенерации типичных ацинусов ПЖ, способствует утрате ацинарной ткани и формированию афункциональных тубулярных и тубуло-островковых комплексов. Это подтверждается данными других исследователей [18,20], по мнению которых дилатация ацинарного просвета и формирование тубулярных комплексов являются результатом значительных регрессивных изменений ацинарных клеток. В моделях ХП на крысах уточнено, что эти процессы являются результатом апоптотической гибели ацинарных клеток, конденсации существовавших ранее протоков и пролиферации выжившего эпителия

протоков; формирование тубулярных комплексов происходит при почти полном отсутствии ацинарных клеток, что исключает возможность их редифференцировки в дуктулоподобные структуры [20].

#### Выводы

У больных ХП с тяжелым фиброзом ПЖ в зонах активной перестройки ацинарной ткани уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 панкреатическими клетками достоверно более чем в 2 раза выше, чем в зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов (2,38±0,52 балла против 1,0±0,60 балла,  $p < 0,05$ ) и несравнимо выше, чем в ПЖ у пациентов условного контроля.

При тяжелом фиброзе ПЖ имеет место активация апоптоза ацинарных, островковых и тубулярных клеток, наиболее выраженная в зонах активной перестройки ацинарной ткани: в этих зонах умеренный уровень экспрессии каспазы-3 в панкреатических клетках определяется у 62% больных, низкий уровень экспрессии каспазы-3 – у 38%. В зонах сформированных тубулярных и тубуло-островковых комплексов умеренный уровень экспрессии каспазы-3 в панкреатических клетках определяется у 33% больных, низкий уровень – у 42%, у 25% пациентов экспрессия каспазы-3 в этих зонах ПЖ не обнаружена.

У больных ХП с тяжелым фиброзом ПЖ в зонах активной перестройки ацинарной ткани регистрируется повышенный уровень экспрессии MMP-9 панкреатическими клетками в сравнении с экспрессией этой металлопротеиназы в зонах сформированных тубулярных и тубулоостровковым комплексов. Одновременно в зонах активной перестройки ацинарной ткани, сформированных тубулярных и тубулоостровковых комплексов отмечен очень низкий уровень экспрессии TIMP-1. В зонах активной перестройки ацинарной ткани между площадью экспрессии MMP-9 и площадью иммунопозитивного коллагена III типа наблюдается прямая средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = +0,62$ ), а между площадью экспрессии MMP-9 и площадью иммунопозитивного коллагена IV типа – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,55$ ).

У больных ХП по мере развития стеноза и облитерации панкреатических артерий, пери- и интралобулярного фиброза в зонах активной перестройки ацинарной ткани ПЖ нарастает апоптоз ацинарных клеток, который частично компенсируется пролиферацией их новых поколений и новообразованием мелких терминальных протоков. На фоне повышенного уровня экспрессии MMP-9 и очень низкого уровня экспрессии TIMP-1 дальнейшее развитие тяжелого пери-интралобулярного фиброза сопровождается замещением упорядоченного молекулярно-волокнистого матрикса базальных мембран ацинусов фибриллярным коллагеном I и III типа, утратой ацинарной ткани и появлением на ее месте функциональ-

но несостоятельных тубулярных комплексов, а также тубуло-островковых комплексов с функционирующими эндокринными островками Лангерганса.

#### Список литературы

1. Stevens T. Chronic Pancreatitis / T. Stevens, D. L. Conwell // Disease Management Project. – 2009. – Vol. 67. – P. 458–466.
2. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 504 с.
3. Hypothetical progression model of pancreatic cancer with origin in the centroacinar-acinar compartment / I. Esposito, C. Seiler, F. Bergmann, [et al.] // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 35. – P. 212–217.
4. Adult pancreatic acinar cells give rise to ducts but not endocrine cells in response to growth factor signaling / S.A. Blaine, K.C. Ray, R. Anunoby [et al.] // *Development*. – 2010. – Vol. 137 (14). – P. 2289–2296.
5. Miyazaki S. Acinar-to-Ductal Metaplasia Induced by Adenovirus-Mediated Pancreatic Expression of Isl1 / S. Miyazaki, F. Tashiro, J. Fujikura et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (10). – e47536.
6. Rasband W.S. ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA – <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2012.
7. Comparative study of CA242 and CA19-9 in chronic pancreatitis / N. Furuya, S. Kawa, O. Hasebe, [et al.] // *British Journal of Cancer* – 1996. – Vol. 73. – P. 372–376.
8. Exocrine ontogenies: On the development of pancreatic acinar, ductal and centroacinar cells / M. Cleveland, J.M. Sawyer, S. Afelik, [et al.] // *Semin Cell Dev Biol*. – 2012. – Vol. 23 (6). – P. 711–719.
9. Differentiation and proliferation of endocrine cells in the regenerating rat pancreas after 90% pancreatectomy / K.Y. Hayashi, H. Tamaki, K. Handa, [et al.] // *Arch Histol Cytol*. – 2003. – Vol. 66 (2). – P. 163–174.
10. SOX9 is required for maintenance of the pancreatic progenitor cell pool / P.A. Seymour, K.K. Freude, M.N. Tran, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2007. – Vol. 104 (6). – P. 1865–1870.
11. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine / K. Furuyama, Y. Kawaguchi, H. Akiyama, [et al.] // *Nat Genet*. – 2011. – Vol. 43 (1). – P. 34–41.
12. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A.C. Bateman, S.M. Turner, K.S.A. Thomas [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50 (4). – P. 542–548.
13. Ethionine-induced atrophy of rat pancreas involves apoptosis of acinar cells. N.I. Walker, C.M. Winterford, R.M. Williamson, [et al.] // *Pancreas*. – 1993. – Vol. 8. – P. 443–449.
14. Туманский В.А. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: градация тяжести и клинкопатоморфологические проявления / В.А. Туманский, И.С. Коваленко // *Український медичний альманах*. – 2013. – Т. 16, №3. – С. 137–140.
15. Туманский В.А. Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации / В.А. Туманский, А.С. Тугушев, Ю.А. Шебеко // *Патологія*. – 2009. – Т. 6, №3. – С. 17–25.
16. Туманський В.О. Імуногістохімічні особливості експресії матричної металопротеїнази 9 (MMP-9) і її тканинного інгібітора TIMP-1 при хронічному фіброзно-індуративному панкреатиті / В.О. Туманський, І.С. Коваленко //

- 
- Патология. – 2012. – №1 (24). – С. 74–76.
17. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P.A. Phillips, J.A. McCarroll, S. Park, [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52 (2). – P. 275–282.
18. Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Паклина – М., 2009. – 46 с.
19. Shek F.W.-T. Expression of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 by Pancreatic Stellate Cells and Its Implications for Matrix Secretion and Turnover in Chronic Pancreatitis / F.W.-T. Shek, R.Ch. Benyon, F.M. Walker // Am J Pathol. – 2002. – Vol. 160 (5). – P. 1787–1798.
20. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates / A.L. Means, I.M. Meszoely, K. Suzuki, [et al.] // Development. – 2005. – Vol. 132. – P. 3767–3776.
- 

**Сведения об авторах:**

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека.

Коваленко И.С., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

---

Надійшла в редакцію 29.08.2013 р.



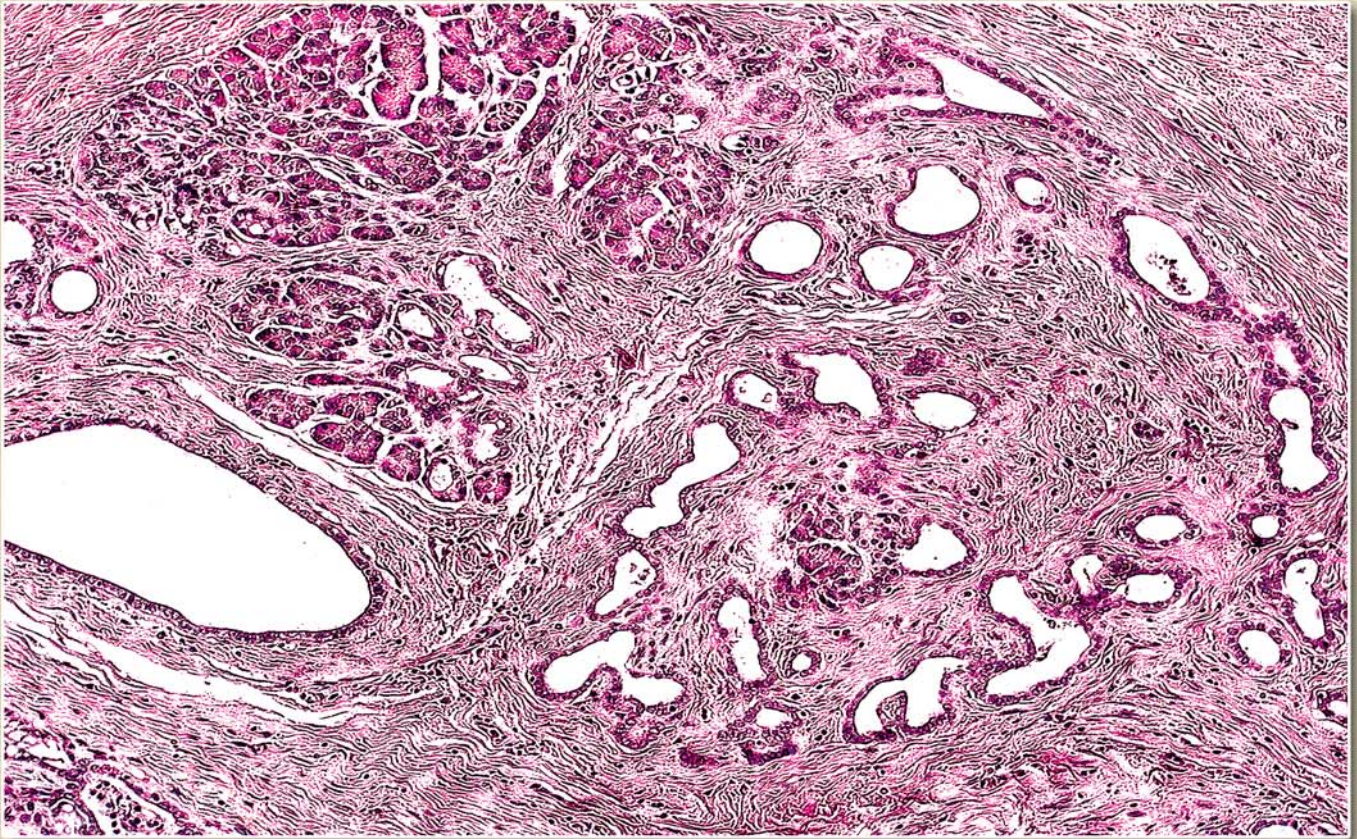


Рис. 1. Тубулярные комплексы в зоне перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .

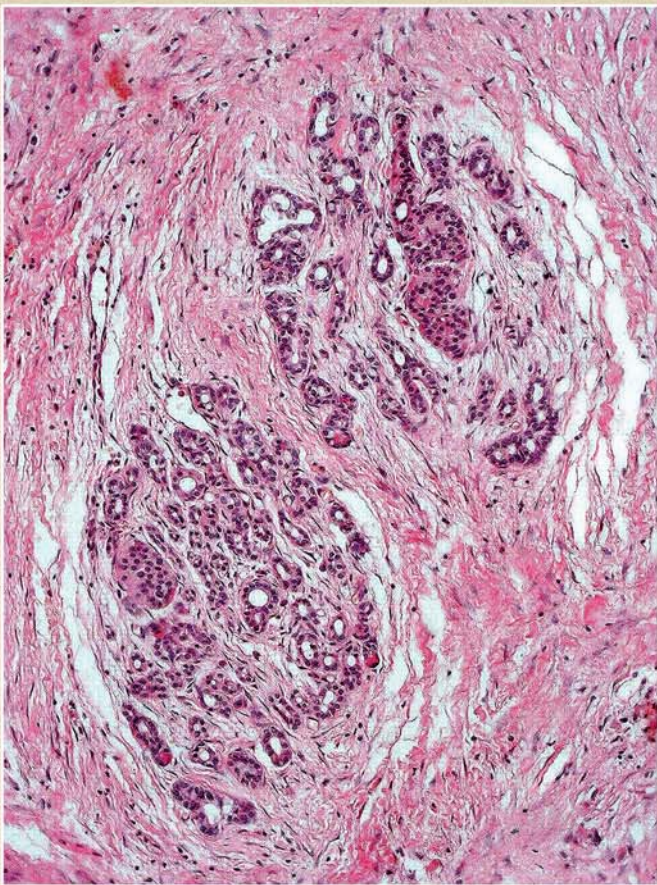


Рис. 2. Тубуло-островковые комплексы при тяжелом фиброзе ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .

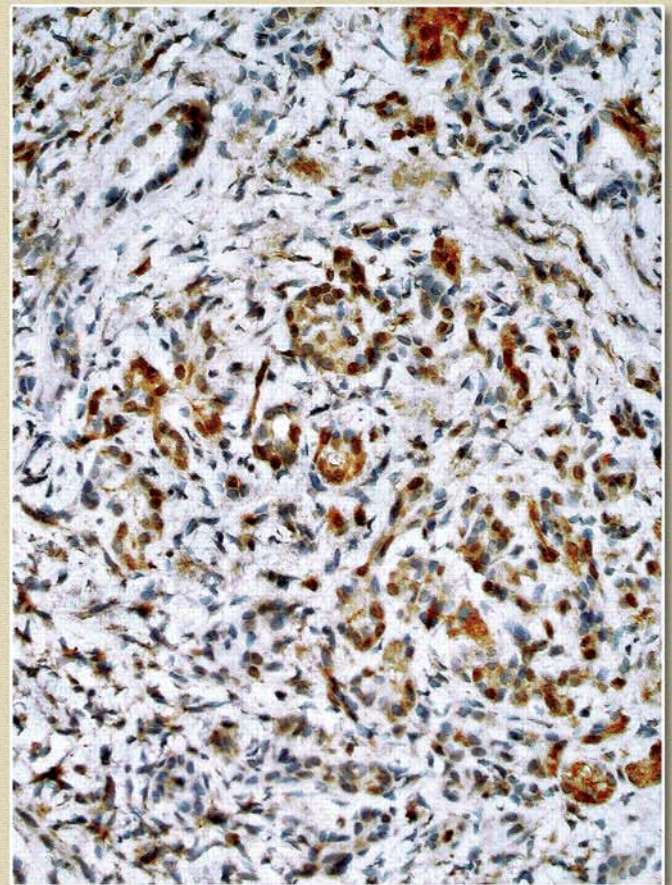


Рис. 3. Экспрессия каспазы-3 в панкреатических клетках в зонах перестройки ацинарной ткани при тяжелом фиброзе ПЖ. Anti-Caspase Ab-3. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув.  $\times 650$ .

(Рис. 1–3 к статье В.А. Туманского, И.С. Коваленко «Патоморфологическая характеристика перестройки ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом» с. 72–77)



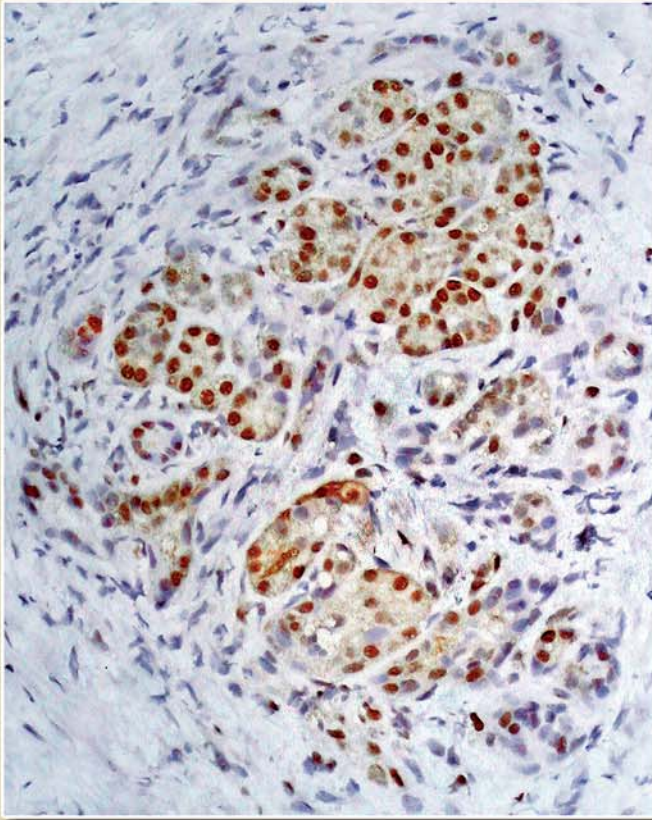


Рис. 4. Экспрессия Ki-67 в ядрах ацинарных клеток и эпителиальных клеток тубулярных комплексов. Anti-Ki-67. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув.  $\times 650$ .

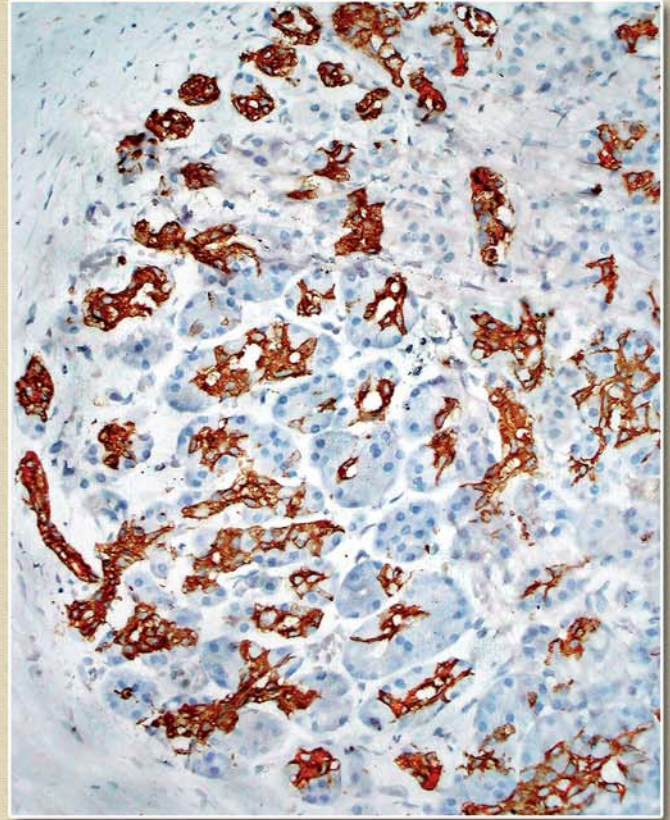


Рис. 5. Экспрессия CA 19-9 в центроацинарных и терминальных протоковых клетках. Anti-CA 19-9. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув.  $\times 400$ .

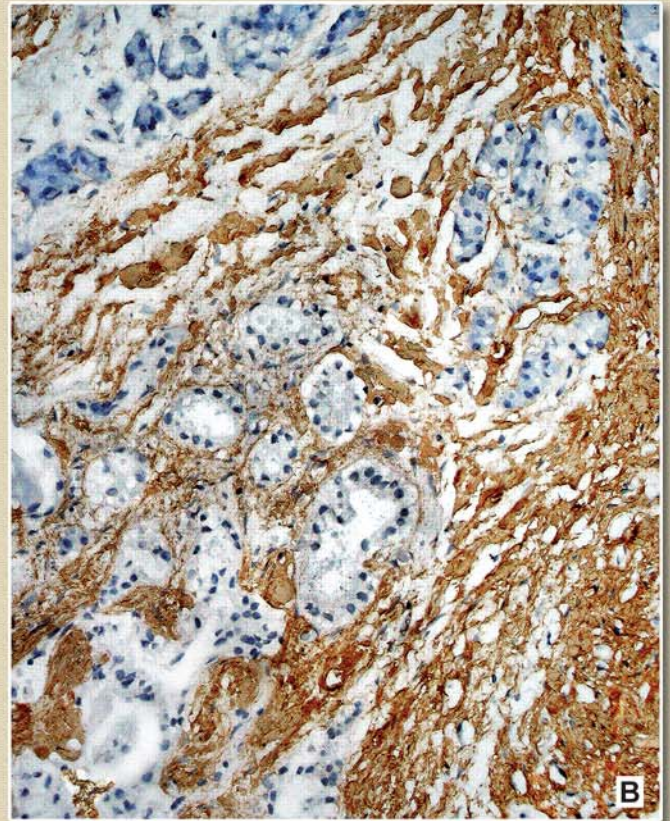


Рис. 6. Депонирование коллагена IV (А) и коллагена III типа (Б) в зонах перестройки ацинарной ткани у больных хроническим панкреатитом с тяжелым фиброзом ПЖ. Anti-Collagen IV и Anti-Collagen III. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув.: А  $\times 300$ , Б  $\times 650$ .

(Рис. 4–6 к статье В.А. Туманского, И.С. Коваленко «Патоморфологическая характеристика перестройки ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом» с. 72–77)