

УДК 619:615.276:615.065

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ НИМЕСУЛИДА

*Л.В. Лазаренко<sup>1\*</sup>, П.В. Косарева<sup>2</sup>, Е.И. Самоделкин<sup>2</sup>, В.П. Хоринко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Пермский институт ФСИН России,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

## PATMORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT PANCREATIC TISSUES CAUSED BY LONG ADMINISTRATION OF NIMESULIDE

*L.V. Lazarenko<sup>1\*</sup>, P.V. Kosareva<sup>2</sup>, E.I. Samodelkin<sup>2</sup>, V.P. Khorinko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Perm Institute of Federal Penitentiary System of RF,

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Russian Federation

---

**Цель.** Оценить характер поражения ткани поджелудочной железы у экспериментальных животных при моделировании нестероидными противовоспалительными препаратами панкреопатии с использованием общепринятых гистологических методов.

**Материалы и методы.** Моделирование нестероидными противовоспалительными препаратами индуцированного поражения поджелудочной железы у нелинейных белых крыс осуществляли пероральным введением нимесулида (Найз®) в течение 21 дня в дозах: 0,5 мг/кг (терапевтическая доза), 2,5 и 5,0 мг/кг. Сравнивали с группой контроля. По окончании эксперимента осуществляли взятие гистологического материала (образцы ткани) с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические методики выполнены по стандартным протоколам.

**Результаты.** При пероральном приеме нимесулида в течение 21 дня в паренхиме поджелудочной железы у животных отмечались гистопатологические изменения, характерные для токсического панкреатита (вакуольная дистрофия, некрозы, нарушение структуры ацинусов) с выраженным дозозависимым эффектом. У животных с НПВП-индуцированным поражением поджелудочной железы выявлены тучные клетки, количество которых визуальным образом возрастало по мере увеличения дозы препарата.

**Ключевые слова.** Нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-панкреопатия, нимесулид, гистопатологические изменения.

**Aim.** The aim of the study was to assess the character of pancreatic tissue lesion in experimental animals when modeling NSAIDs-pancreatopathy using the generally accepted methods.

**Materials and methods.** Modeling of NSAIDs-induced lesion of pancreatic gland in nonlinear white rats was performed by means of per oral introduction of nimesulide (Nise®) during 21 days in the following doses: 0,5 mg/kg (therapeutic dose), 2,5 and 5,0 mg/g. The results were compared with the control group. By the end of experiment, histological material was taken (tissue samples) with observation of ephthanasia rules. Histological methods were used by standard protocols.

---

© Лазаренко Л.В., Косарева П.В., Самоделкин Е.И., Хоринко В.П., 2016

тел. (342) 228-65-04 (253)

e-mail: mail@pifsin.ru

[Лазаренко Л.В. (контактное лицо) – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры зоотехнии; Косарева П.В. – доктор медицинских наук, заведующая отделом морфологических и патофизиологических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории; Самоделкин Е.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии; Хоринко В.П. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела морфологических и патофизиологических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории].

**Results.** When using nimesulide (per orally) during 21 days, histopathological changes typical for toxic pancreatitis (vacuolar degeneration, necroses, acinus structure impairment) with marked dose-dependent effect were detected in animal pancreatic parenchyma. In animals with NSAIDs-induced lesion of the pancreas, mast cell were revealed, the number of which visually increased with growth of the dose of this drug.

**Key words.** Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NSAIDs-pancreatopathy, nimesulide, histopathological changes.

## ВВЕДЕНИЕ

Общезвестно, что длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сопровождается патологическими изменениями слизистой оболочки желудка [1–3]. В современной научной литературе встречаются сообщения о том, что НПВП может быть фактической причиной развития острого панкреатита. Зарубежными авторами проведен масштабный поиск по результатам исследований, представленных в PubMed/MEDLINE (использовались полные тексты статей, опубликованных с января 1966 г. по ноябрь 2009 г.), в отношении НПВП как причины острого панкреатита. Обнаружено, что самый высокий риск развития острого панкреатита при приеме НПВП связан с диклофенаком, а самый низкий – с напроксеном [8].

Индукцированные приемом НПВП панкреатиты достаточно редки; как правило, они сопровождаются ростом амилазы (или липазы) в течение 48 часов после приема препарата, а также характерными болями в животе [12]. Чаще встречается панкреатит при пероральном приеме ибупрофена [5, 9]. Тем не менее существует множество препаратов из группы НПВП, употребление которых также является возможной причиной острого панкреатита [4, 5, 7, 10, 11]. На сегодняшний день патогенез этого явления неизвестен; одной из гипотез является возможность индуцирования НПВП окислительной стресс-реакции [6, 8].

Таким образом, сведения о поражении поджелудочной железы у людей и животных при длительном приеме НПВП в современной научной литературе крайне немногочисленны. Тем не менее этот вопрос представляет несомненный интерес.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование НПВП-индуцированного поражения поджелудочной железы у нелинейных белых крыс осуществляли пероральным введением нимесулида (Найз®) в течение 21 дня в дозах: 0,5 мг/кг (терапевтическая доза), 2,5 и 5,0 мг/кг. Сравнивали с группой контроля. По окончании эксперимента брали гистологический материал (образцы ткани) с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические методики выполнены по стандартным протоколам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании поджелудочной железы животных контрольной группы ( $n = 7$ ) ткань имеет дольчатое строение, дольки образованы многочисленными панкреатическими ацинусами, составляющими экзокринную часть поджелудочной железы. Ацинусы включают в себя секреторные отделы, состоящие из панкреатоцитов и вставочных протоков. Внутри ацинуса выявляются мелкие, неправильной формы центроацинарные эпителиальные клетки. Также в экзокринной части железы, кроме вставочных, имеются внутريدольковые выводные протоки, выстланные однослойным эпителием, лежащим на хорошо визуализируемой базальной мембране. В междольковых перегородках, образованных соединительной тканью, выявляются кровеносные сосуды и немногочисленные междольковые выводные протоки.

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена хорошо контурированной

ными островками округлой формы, образованными эндокриноцитами, которые не дифференцируются по типам при обычных методах гистологического окрашивания. В островках отчетливо визуализируются кровеносные капилляры синусоидного типа.

При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы крыс, получавших нимесулид в течение 21 дня в терапевтической дозе 0,5 мг/кг (I экспериментальная группа,  $n = 5$ ), в 60 % случаев отмечалось полнокровие кровеносных сосудов и ограниченные участки белковой (вакуольной) дистрофии экзокриноцитов. В 20 % случаев белковая дистрофия клеток сопровождалась нарушением структуры ацинусов. Также в паренхиме железы выявлялись отдельные клетки с жировой дистрофией (20 %), фиброз междольковой соединительной ткани (20 %) и большое количество в ней тучных клеток. В просветах отдельных выводных протоков у 40 % животных обнаруживались белковые массы и десквамированные эпителиальные клетки; недесквамированные эпителиальные клетки выглядели набухшими.

В 20 % случаев отклонений от нормы при проведении гистологического исследования поджелудочной железы в этой экспериментальной группе не было выявлено.

В группе у крыс, получавших нимесулид в дозировке 2,5 мг/кг (II экспериментальная группа,  $n = 4$ ), при проведении гистологического исследования поджелудочной железы полнокровие кровеносных сосудов отмечалось в 75 % случаев. У всех животных в паренхиме железы выявлена вакуольная дистрофия экзокриноцитов, уплощение эпителия внутридольковых и междольковых выводных протоков и фиброз их стенок. В

50 % случаев вакуольная дистрофия сопровождалась некрозом экзокриноцитов и нарушением структуры ацинусов, в местах некроза отмечались реактивные процессы в ткани железы – появление двуядерных клеток. На фоне вакуольной дистрофии экзокриноцитов у 50 % животных выявлены отдельные клетки с жировой дистрофией.

У крыс, получавших нимесулид в дозе 5 мг/кг (III экспериментальная группа,  $n = 12$ ), при микроскопии препаратов в 100 % случаев в паренхиме железы выявлялись обширные участки вакуольной дистрофии экзокриноцитов, в 83,33 % – участки некроза с нарушением структуры ацинусов (66,67 %).

Тучные клетки визуализировались в междольковой соединительной ткани поджелудочной железы у животных всех исследуемых групп. В контрольной группе выявляли визуально небольшое количество тучных клеток, отдельные – с дегрануляцией. В группе животных, получавших нимесулид в терапевтической дозе, количество тучных клеток визуально увеличивалось, обнаруживалось большее количество дегранулирующих клеток. У животных, получавших нимесулид в дозе 2,5 мг/кг, в междольковой соединительной ткани поджелудочной железы дегранулирующие тучные клетки выявлялись группами. В группе, получавшей нимесулид в дозе 5 мг/кг, в междольковой соединительной ткани железы тучные клетки также фиксировались в виде скоплений. Тем не менее в одном случае из 12 (8,33 %) тучных клеток в соединительной ткани в поджелудочной железе не выявлено.

В целом патоморфологические изменения в паренхиме поджелудочной железы животных опытных групп выглядели следующим образом (таблица).

### Гистопатологические изменения в паренхиме поджелудочной железы у животных экспериментальных групп

Признак	Доза 0,5 мг/кг, доля животных в группе, %	Доза 2,5 мг/кг, доля животных в группе, %	Доза 5,0 мг/кг, доля животных в группе, %
1	2	3	4
Полнокровие сосудов	60	75*	58,33
Вакуольная дистрофия	60	100*	100*

## Окончание таблицы

1	2	3	4
Некрозы	–	25*	83,33*
Двядерные клетки	20	25	25
Нарушение структуры ацинусов	20	50*	66,67*
Жировая дистрофия	20	50*	33,33*
Фиброз междольковой соединительной ткани	20	25	25
Белковые массы в просвете протоков	40	25*	33,33
Десквамация эпителия протоков	40	50	50

Примечание: \* $p < 0,05$  по отношению к терапевтической дозе (0,5 мг/кг). Метод статистического анализа – критерий  $\chi^2$ .

## Выводы

1. При пероральном приеме нимесулида в течение 21 дня в паренхиме поджелудочной железы у животных отмечались гистопатологические изменения, характерные для токсического панкреатита (вакуольная дистрофия, некрозы, нарушение структуры ацинусов) с выраженным дозозависимым эффектом.

2. У животных, получавших перорально нимесулид в течение 21 дня, выявлены тучные клетки, количество которых визуальное возросло по мере увеличения дозы препарата.

## Библиографический список

1. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. *Consilium medicum* 2005; 7: 1.

2. Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения. *Фарматека* 2011; 6: 121–129.

3. Федотова А.П., Чибыева Л.П., Васильев Н.Н. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в условиях республики Саха. *Якутский медицинский журнал* 2010; 3(31); 24–27.

4. Antonopoulos S., Mikros S., Kokkoris S., Protopsaltis J., Filioti K., Karamanolis D., Giannoulis G. A case of acute pancreatitis

possibly associated with combined salicylate and simvastatin treatment. *JOP. J. Pancreas (Online)* 2005; 6: 264–268.

5. Eland I.A., van Puijenbroek E.P., Sturkenboom M.J., Wilson J.H., Stricker B.H. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in the Netherlands. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2417–22.

6. Memis D., Akalin E., Yücel T. Indomethacin-Induced Pancreatitis: A Case Report. *JOP. J. Pancreas (Online)* 2005; 6(4): 344–347.

7. Nigwekar SU, Casey KJ. Metronidazole-induced pancreatitis. A case report and review of literature. *JOP. J. Pancreas (Online)* 2004; 5: 516–519.

8. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R. NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 558–571.

9. Ruppert G.B., Barth W.F. Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *South. Med. J.* 1981; 74: 241–243.

10. Singh S., Nautiyal A., Dolan J.G. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP. J. Pancreas (Online)* 2004; 5: 502–504.

11. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39:709–716.

12. UK Working Party on acute pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54:iii1-9.

Материал поступил в редакцию 30.05.2016