

УДК 616.37-002.2-091.8-06:616.24-007.272
DOI: 10.24061/1727-0847.24.3.2025.37

І. В. Дудка, О. С. Хухліна, В. С. Смандич, В. П. Сілко*, О. О. Абрагамович**

*Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О. С. Хухліна) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; *ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро», м. Чернівці; **кафедра внутрішньої медицини № 1 (зав. – проф. О. О. Абрагамович) Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ІЗОЛЬОВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЗА УМОВ ЇХ КОМОРБІДНОСТІ

Резюме. Останніми роками реєструється висока частота коморбідного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), наявні доведені спільні механізми прогресування цих захворювань та їх взаємообтяження. Найбільш поширені механізми ураження легень та кишечника при панкреатиті: запальна реакція, оксидативний стрес та порушення секреції ендокринних гормонів. Хронічне локальне та системне запалення низької інтенсивності, активація оксидативного та нітрозитивного стресу, гіпоксія, які сприяють індукції фіброзувальних реакцій в тканині підшлункової залози (ПЗ) і легень складають патоморфологічну основу розвитку екзокринної недостатності ПЗ та легеневої недостатності, що прогресують.

Мета дослідження: визначення патоморфологічної основи та закономірності прогресування екзокринної недостатності ПЗ за порівнянням морфологічної структури ПЗ у хворих із ізольованим перебігом ХОЗЛ та ХП, а також за умов їх коморбідного перебігу.

Матеріал і методи. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 53 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозі був зазначений хронічний панкреатит (основна група), а також 21 випадок смерті хворих із діагнозом ХОЗЛ без ураження ПЗ та шлунково-кишкового тракту (К, контрольна група). Основна група була розподілена на дві підгрупи. Першу підгрупу основної групи склали 25 випадків смерті хворих, у яких був встановлений діагноз ХП без супровідного ураження бронхо-легеневого апарату (О1). До другої підгрупи увійшов 28 випадків хворих на ХП та ХОЗЛ (О2).

Результати дослідження. І ст. фіброзу ПЗ була виявлена у 40,0% випадків О1 групи та 3,6% – О2 групи. У тканині ПЗ переважав перилобулярний фіброз, структура ацинарного епітелію була або не змінена, або було зареєстровано слабку атрофію екзокринної паренхіми зі збереженням інсул. II стадію фіброзу ми виявили у 28,0% випадках О1 підгрупи та 32,1% випадках О2 підгрупи основної групи. Часточкова структура ПЗ була збережена, виявлено помірний фіброз паренхіми. У 21,4% випадках О2 групи ХП мав характер сегментарного фіброзуючого. У 7,1% випадках О2 групи виявлений гострий вогнищевий некроз паренхіми, який супроводжувався набуханням і лізісом ацинарних клітин, накопиченням в ділянці некрозу невеликої кількості макрофагів та набряком строми. III стадія фіброзу ПЗ була виявлена у 24,0% випадках О1 та 42,9% – О2 підгруп основної групи. IV стадія фіброзу встановлена у 4,0% випадках О1 підгрупи і 17,9% випадках О2 підгрупи. Пошкодження ацинарних клітин були виявлені у всіх випадках (100,0%) основної групи та залежали від стадії фіброзу. Водночас, при розгляді випадків смерті хворих на ХОЗЛ, яке перебігало без коморбідного ХП, тканина ПЗ теж була частково змінена. Так, у 19,0% випадків встановлено I стадію фіброзу ПЗ, а в 4,8% випадків – II стадію фіброзу ПЗ. Даний факт вказує на ймовірний вплив ХОЗЛ на індукцію гіпоксичних, запальних та фіброзувальних змін у тканині ПЗ за відсутності ХП. Висновки. У хворих на ХП, що перебігав на тлі ХОЗЛ, при автопсії та мікоморфометричному дослідженні тканини ПЗ встановлено максимальний ступінь запальної інфільтрації паренхіми; підвищення частоти випадків фіброзу ПЗ; збільшення питомої площі сполучної тканини та проток, із зменшенням питомої площі екзо- та ендокринної тканини; зниження ядерно-цитоплазматичного співвідношення екзокриноцитів, що свідчить про їх низьку функціональну активність. Перебіг ХП у хворих на ХОЗЛ характеризується посиленням процесів вільнорадикального окиснення білків у тканині ПЗ, вірогідним

зростанням інтенсивності обмеженого протеолізу, окиснення аміногруп білків у екзокриноцитах ПЗ, що є патогенетичним підґрунтям її пошкодження і розвитку зовнішньосекреторної недостатності.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, підшлункова залоза, фіброз, мікроморфометрія, екзокриноцити, сполучна тканина.

Актуальність вивчення проблеми коморбідного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) полягає в істотному збільшенні захворюваності на обидві патології у популяції, високій частоті коморбідного перебігу, наявності доведених спільних механізмів прогресування цих захворювань та їх взаємообтяження.

Фіброз є одним з ключових елементів патогенезу та прогресування ХП [1, 2], і його розвиток, серед іншого, зумовлений IL-13 [3]. У дослідженнях Robinson SM et al. [4] показано, що підвищений рівень MDC у сироватці крові був пов'язаний з негативним впливом на якість життя пацієнтів з ХП. З іншого боку, MDC сполучений з легенеvim фіброзом, а у пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом він пов'язаний з гіршими наслідками захворювання [5].

У низці досліджень вивчаються найбільш поширені механізми ураження легень та кишок при гострому панкреатиті: запальна реакція, оксидативний стрес та порушення секреції ендокринних гормонів. Механізм запальної реакції є найважливішим елементом ураження легень та кишок, оскільки його корекція вважається ефективною у загальній профілактиці та лікуванні уражень легень та кишок при ураженнях ПЗ [6-9]. Хронічне локальне та системне запалення низької інтенсивності, активація оксидативного та нітрозитивного стресу, гіпоксія, які сприяють індукції фіброзувальних реакцій в тканині підшлункової залози (ПЗ) і легень складають патоморфологічну основу розвитку екзокринної недостатності (ЕН) ПЗ та легеневої недостатності, що прогресують [10-12].

Фіброз ПЗ спричиняється такими процесами, як некроз/апоптоз, запалення або обструкція панкреатичної протоки. Ключова роль у процесі фіброгенезу ПЗ належить активованим зірчастим панкреатичним клітинам, оскільки вони є головним джерелом протеїнів позаклітинного матриксу і тканинних колагенів [13-15]. З погіршенням ступеня фіброзу відбувається ущільнення строми, заміщення екзокринної та ендокринної частин ПЗ [16]. Початковою чинником, що індукує фіброгенез у ПЗ, є пошкодження, у яке можуть залучатися інтерстиціальні мезенхімальні клітини, клітини протоки та/або ацинарні клітини. Пошкодження будь-якого з цих тканинних компартментів ПЗ

пов'язане з цитокініндукованою трансформацією резидентних фіброblastів/зірчастих клітин ПЗ в міофіброblastи та подальшим продукуванням та відкладенням позаклітинного матриксу [17].

Мета дослідження: визначити патоморфологічну основу та закономірності прогресування ЕН ПЗ за порівнянням морфологічної структури ПЗ у хворих із ізольованим перебігом ХОЗЛ зі структурою тканини ПЗ при ХП, а також з морфологічними змінами ПЗ у хворих на ХП та ХОЗЛ за їх коморбідного перебігу.

Матеріал і методи. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 53 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозі був зазначений ХП (основна група), а також 21 випадок смерті хворих із діагнозом ХОЗЛ без ураження ПЗ та шлунково-кишкового тракту (К, контрольна група). Основна група була розподілена на дві підгрупи. Першу підгрупу основної групи склали 25 випадків смерті хворих, у яких був встановлений діагноз ХП без супровідного ураження бронхо-легеневого апарату (О1). До другої підгрупи увійшов 28 випадків хворих на ХП та ХОЗЛ (О2). Вивчалась первинна медична облікова документація: медичні карти стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о). Забір автопсійного матеріалу (груп порівняння та основної) проводився на базі ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро», м Чернівці за 2022-2025 рр. з урахуванням «Закону України про поховання та похоронну справу із змінами, внесеними відповідно до Закону № 2246-IV від 16.02.2004, ВВР, 2005, № 4, ст. 105».

Морфологічне дослідження ПЗ виконане за стандартною методикою. Для дослідження стану ПЗ її вивільняли від оточуючої жирової клітковини, реєстрували її розмір (довжину, ширину, товщину), описували особливості форми ПЗ та консистенцію в різних відділах, колір. Потім проводили повздовжній розріз залози, який йшов через її голівку, тіло та хвіст. При розрізі органа оцінювали колір тканини, ступінь кровонаповнення, наявність крововиливів, пальпаторно визначали консистенцію. Визначали характер зернистості: нормальна, нерівномірна, зміна у сторону збільшення або зменшення часточок. Для проведення гістологічного дослідження в кожному випадку

забирали 3 зразки тканини ПЗ (по три з голівки, тіла та хвоста ПЗ). Забір матеріалу для дослідження проводився не пізніше, ніж через 5-6 год після настання біологічної смерті за умов зберігання тіл у холодильній камері.

Загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження. Матеріал фіксували 48 годин у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну за Ліллі, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та проводили парафінову заливку при температурі 54° С (для збереження параметрів ядра). На санному мікротомі MC-2 робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації зрізів застосовували наступні методи забарвлення: гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), пікрофуксином за van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для з'ясування ступеня розвитку склеропластичних процесів), хромотропом-водним блакитним за методикою Н. З. Слінченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми), залізним гематоксиліном за Гейденгайном (для контрастного забарвлення ядерного хроматину), гістохімічне визначення основних білків проводили за Мікель-Кальво та вільних аміногруп білків – за А. Yasuma та Т. Ichikawa. При постановці гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю. При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED; збільшення $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$, $\times 600$, $\times 1000$ (окуляр $\times 10$; об'єктиви $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 60$, $\times 100$). Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу.

Оцінка стану сполучної тканини у структурах ПЗ. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм зафарбовували за методикою Н. З. Слінченко («хромотроп 2В» – «водний блакитний» після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою). Вказане забарвлення відповідає методиці Маллорі, але на відміну від останньої дозволяє адекватно зафарбувати тканини, фіксовані звичайним способом у формаліні. Після фарбування візуалізуються волокна сполучної тканини (за чистим блакитним забарвленням різної інтенсивності), фібрин (малиновий колір), еритроцити – яскраво червоні, різні клітини: їх ядра та цитоплазма забарвлюються у відтінки кольорів від блакитного до пурпурового. Оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (формат

цифрових даних – RAW – прямі показники матриці фотокамери, без алгоритму стискання), а останні аналізували у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015). У подальшому визначали площу, що займають сполучнотканинні волокна, та особливості гістоструктури ПЗ, які оцінювали згідно із класифікацією Stolt: I стадія – легкий фіброз (переважно перилобулярний); II стадія – помірний фіброз (фіброз поширюється в середину часточок, сегментарний фіброз); III стадія – високий ступінь фіброзу (зони деструкції часточок зливаються, утворюючи широкі поля фіброзу); IV стадія – тотальний фіброз (значна фіброзна реконструкція ПЗ із повною деструкцією екзокринної паренхіми).

Оцінка організації ядерного хроматину у екзокриноцитах ПЗ. Для візуалізації та кількісної оцінки ядерного хроматину в екзокриноцитах ПЗ був використаний спосіб забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном, який сприяє контрастному забарвленню ядерного хроматину (ядро клітини з добре вираженими хроматиноювою структурою та ядерцем, цитоплазма блідо-сіра). Цифрові копії оптичного зображення у форматі RAW отримували з використанням об'єктива мікроскопа 60 $\times$ при водній імєрсії, з метою забезпечення деталізації ядерного хроматину. В ядрах екзокриноцитів ПЗ вимірювали середню арифметичну оптичної густини забарвлення ядра (у відносних одиницях оптичної густини у діапазоні від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість) та показник середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення ядра (у відносних одиницях оптичної густини) із використанням комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015). Обчислення коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядра (%) здійснювали шляхом ділення величини середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення ядра на середню арифметичну оптичної густини забарвлення із множенням на 100. За величиною цього показника судили про ступінь організації ядерного хроматину. Так, збільшення величини показника коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядра відповідало гетерогенному забарвленню і гетерохроматичній організації хроматину, відповідно зниження – вказувало на збільшення гомогенності забарвлення ядра та еухроматичну організацію хроматину.

Вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у екзокриноцитах ПЗ. Для

оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів у екзокриноцитах нами була використана методика, розроблена І. С. Давиденком (2003), яка поєднує метод фарбування Мікель-Кальво з бромфеноловим синім для візуальної оцінки співвідношення «кислих» (з переважанням карбонільних груп) та «основних» (з переважанням аміногруп) білків та комп'ютерний спектральний аналіз цифрової копії оптичного зображення. Методику застосовували наступним чином. Гістологічні зрізи фарбували бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Потім оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (RAW), а останні аналізували за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) шляхом зондової комп'ютерної мікроспектрометрії у системі аналізу кольору «RGB» (від англ. – Red, Green, Blue) з дотриманням стандартного протоколу дослідження. Відповідно до вказаної системи аналізу кольору оцінювали інтенсивність червоного та синього кольору у забарвленні. Оскільки червоне забарвлення при методиці Мікель-Кальво відповідає карбонільним групам, а синє – аміногрупам білків, то шляхом виявлення співвідношення між інтенсивністю забарвлення в обидва кольори можна оцінити ступінь ОМБ.

Оцінка обмеженого протеолізу у екзокриноцитах ПЗ. Для верифікації та кількісної оцінки вільних аміногруп білків була використана стехіометрична нінгідриново-шифововська реакція за А. Yasuma та Т. Ichikawa, яка дозволяє оцінити ступінь обмеженого протеолізу, внаслідок якого частково «відкриваються» приховані аміногрупи білків. Кількісною мірою обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини у відносних одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали на цифрових монохромних копіях зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

Мікроморфометричні методи дослідження ПЗ. З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та гістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу. Морфометричний аналіз цифрових копій зображення проводили

в 10 полях зору з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

Були проведені макроскопічна оцінка стану та встановлені особливості гістоструктури ПЗ: мікроморфометричне дослідження (з визначенням питомої площі сполучної тканини (СТ), %; питомої площі проток, %; питомої площі ендокринної тканини, %; питомої площі екзокринної тканини, %; середнього діаметру ацинуса, мкм; середньої площі ацинуса, мкм²; кількості ацинарного епітелію в ацинусі, од; ядерно-цитоплазматичного співвідношення екзокриноцитів; висоти епітелію ацинуса, мкм); оцінка стану СТ у структурах ПЗ (згідно із класифікацією Stolt), оцінка організації ядерного хроматину в ацинарному епітелії ПЗ, визначення ступеня ОМБ у екзокриноцитах ПЗ, оцінка обмеженого протеолізу у екзокриноцитах ПЗ залежно від супровідного ХОЗЛ.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-критерій Стюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до результатів проведеного дослідження встановлено, що І ст. фіброзу ПЗ була виявлена у 10 випадках (40,0%) О1 групи та 1 випадку (3,6%) – О2 групи (табл. 1) (OR=11,2 [95% CI 1,34-93,8]) ($p < 0,05$).

У тканині ПЗ переважав перилобулярний фіброз, структура ацинарного епітелію була або не змінена, або було зареєстровано слабку атрофію екзокринної паренхіми зі збереженням інсулу (рис. 1). В О2 групі встановлено мінімальну або помірно виражену запальну інфільтрацію тканини ПЗ. Запальний інфільтрат формували лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі макрофаги (рис. 2).

Розподіл випадків основної групи за стадією фіброзу

Стадія фіброзу ПЗ	Підгрупи основної групи		К (n=21)	OR	95% CI
	O1 (n=25)	O2 (n=28)			
I ст	10 (40,0%)	1 (3,6%)	4 (19,0%)	O1-O2 11,2* O1-K 2,1 O2-K 5,3	1,34-93,8 0,57-7,68 0,55-51,27
II ст	7 (28,0%)	9 (32,1%)	1 (4,8%)	O1-O2 1,15 O1-K 5,88 O2-K 6,75	0,37-3,54 0,67-51,71 0,79-57,49
III ст	6 (24,0%)	12 (42,9%)	0	O1-O2 1,79	0,58-5,47
IV ст	1 (4,0%)	5 (17,9%)	0	O1-O2 4,46	0,49-40,85
0 ст	1 (4,0%)	1 (3,6%)	16 (76,2%)	O1-O2 0,89 O1-K 19,05* O2-K 21,33*	0,05-15,04 2,33-155,90 2,62-173,90

Примітка: * – різниця між групами вірогідна ($p < 0,05$).

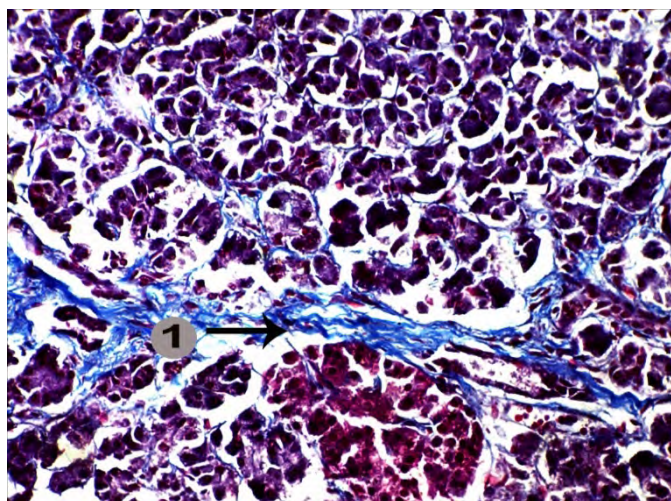


Рис. 1. Підгрупа O1. I стадія фіброзу підшлункової залози. Перилобулярний фіброз (1). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н. З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40 $\times$. Ок.10 $\times$

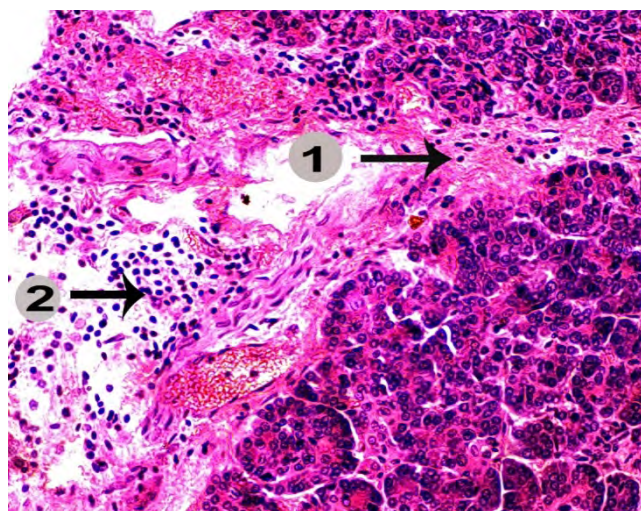


Рис. 2. Підгрупа O2. I стадія фіброзу підшлункової залози. Перилобулярний фіброз (1). Помірно виражена запальна інфільтрація (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40 $\times$. Ок.10 $\times$

II стадію фіброзу ми виявили у 7 (28,0%) випадках O1 підгрупи та 9 (32,1%) випадках O2 підгрупи основної групи (OR=1,15 [95% CI 0,37-3,54]) ($p>0,05$). Часточкова структура ПЗ була збережена, виявлено помірний фіброз паренхіми. На фоні дрібновогнищевої вакуолярної дистрофії ацинарного епітелію виявлялися поодинокі клітини в стані апоптозу (еозинофільні клітини полігональної форми, зі зморщеним надмірно базофільним ядром)

(рис. 3, 4). У 6 випадках (21,4%) O2 групи ХП мав характер сегментарного фіброзуючого. При цій формі фіброз розподіляється фокально, нерегулярно. Більш грубі поля чергуються з відносно непошкодженими ділянками. У 2 випадках (7,1%) O2 групи виявлений гострий вогнищевий некроз паренхіми, який супроводжувався набуханням і лізисом ацинарних клітин, накопиченням в зоні некрозу невеликої кількості макрофагів та набряком строми.

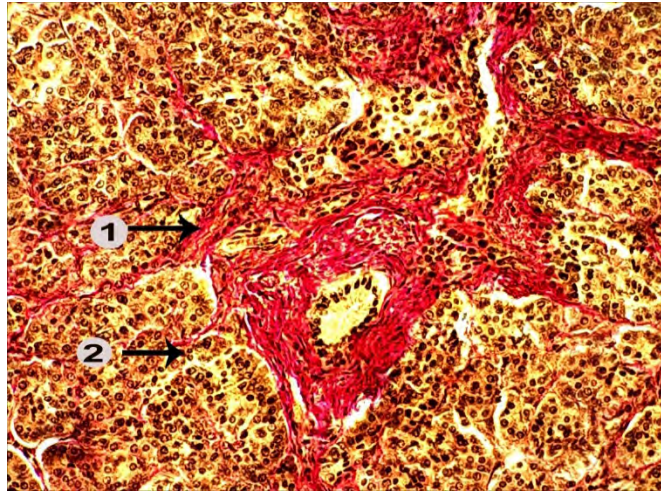


Рис. 3. Підгрупа O1. II стадія фіброзу підшлункової залози. Перилобулярний фіброз (1) поширюється в середину часточок (2). Забарвлення пікрофуксином за VanGieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксином Вейгера. Мікрофотографія. Об.40 $\times$. Ок.10 $\times$

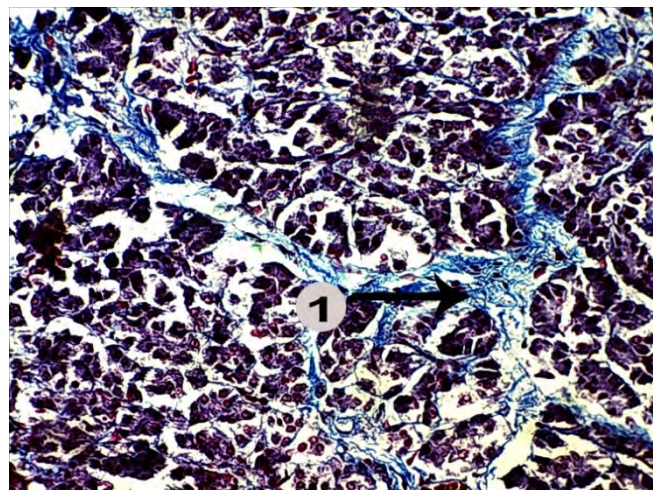


Рис. 4. Підгрупа O2. II стадія фіброзу підшлункової залози. Розповсюдження фіброзу в середину часточок (1). Перилобулярний фіброз (1). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н. З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40 $\times$. Ок.10 $\times$

III стадія фіброзу ПЗ була виявлена у 6 випадках (24,0%) O1 та 12 (42,9%) – O2 підгруп основної групи (OR=1,79 [95% CI 0,58-5,47]) ($p>0,05$). В екзокринній ацинарній паренхімі O2 групи виявлено широкі фіброзні поля (рис. 5). Залишки екзокринної паренхіми розташовані між полів жирової тканини, що розцінюється як ознака жирової метаплазії постнекротичної части-

ни ПЗ. Новоутворена фіброзна тканина щільна, зі слабкою лімфоцитарною інфільтрацією. Нами були виявлені поодинокі лімфатичні фолікули. Міжчасткові протоки мали розширений просвіт, що свідчило про порушення дренажної функції залози. У зонах активного відновлення ПЗ у O1 групі ми виявляли тубулоінтерстиціальні комплекси (рис. 6), у вигляді структур із дрібних про-

ток у тісному зв'язку з ендокринними острівцями, спостерігали нововідтворення ендокринної ткани-

ни з епітелію проток у формі тубулоінсулярних комплексів.

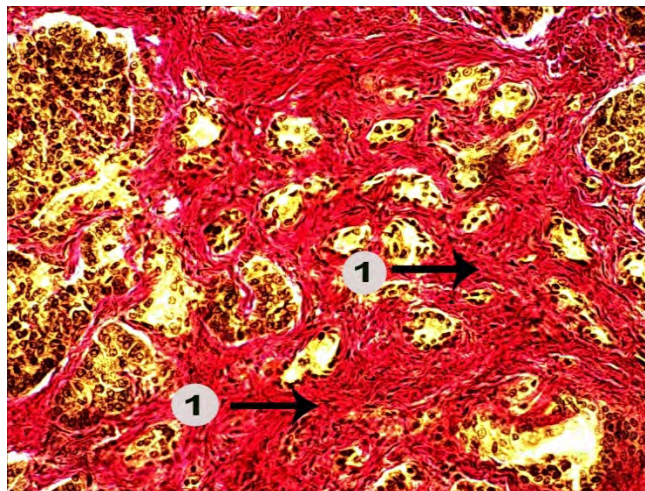


Рис. 5. Підгрупа O2 основної групи. III стадія фіброзу підшлункової залози. Широкі фіброзні поля в екзокринній ацинарній паренхімі (1). Забарвлення пікрофуксином за VanGieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40х. Ок.10х

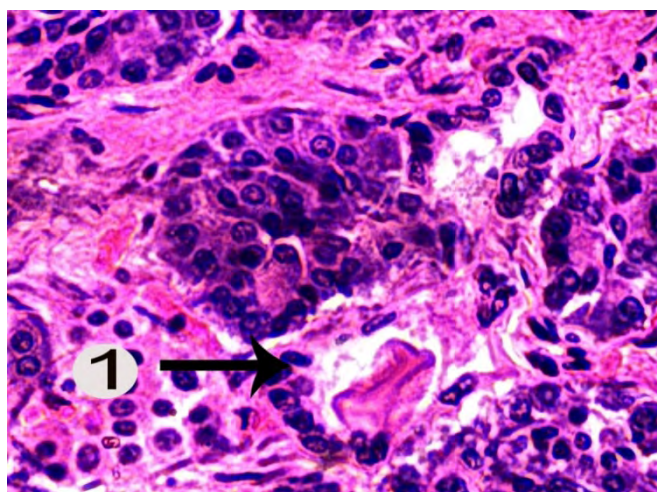


Рис. 6. Підгрупа O1 основної групи. III стадія фіброзу підшлункової залози. Тубулоінтерстиціальні комплекси (1). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40х. Ок.10х

IV стадія фіброзу встановлена у 1 (4,0%) випадках O1 підгрупи і 5 (17,9%) випадках O2 підгрупи (OR=4,46 [95% CI 0,49-40,85]) ($p>0,05$). Тотальний фіброз супроводжувався практично повною деструкцією паренхіми залози. Реактивний фіброз охоплював інтиму артерій і артеріол. Спостерігалася слабка лімфоцитарна інфільтрація позаклітинного матриксу (ПКМ). Прогресуючий фіброз закінчувався формуванням щільної сполучної тканини, яка мала слабку васкуляризацію та фіброзну реконструкцію паренхіми ПЗ. Залишки проток і ацинусів були оточені фіброзними полями, в яких визначались великі клітини з поліморфними ядрами. У протоках ПЗ були виявлені кальцинати.

Пошкодження ацинарних клітин (вакуолярна дистрофія, поява в цитоплазмі жирових краплин,

зменшення кількості секреторних гранул) були виявлені у всіх випадках (100,0%) основної групи та залежали від стадії фіброзу. Ми спостерігали сквамозну метаблазію епітелію великої протоки і диспластичні зміни в епітелії протокової системи меншого розміру (рис. 7).

Епітелій у розширених протоках ущільнений з розвитком вогнищевої папілярної гіперплазії і сквамозної епітеліальної метаблазії у протоках. У дилатованих протоках значно частіше спостерігалися сформовані білково-слизові корки, преципітати, переважно в найменших гілках головної панкреатичної протоки (рис. 8). Статистично значущої різниці між групами O1 та O2 за частотою виявлення III та IV стадій фіброзу ПЗ не встановлено.

Водночас, при розгляді випадків смерті хворих на ХОЗЛ, яке перебігало без коморбідного ХП, тканина ПЗ теж була частково змінена. Так, у 4 випадках (19,0%) встановлено І стадію фіброзу ПЗ

(див. табл. 1), а в 1 випадку (4,8%) – ІІ стадію фіброзу ПЗ. Даний факт вказує на ймовірний вплив ХОЗЛ на індукцію гіпоксичних, запальних та фіброзувальних змін у тканині ПЗ за відсутності ХП.

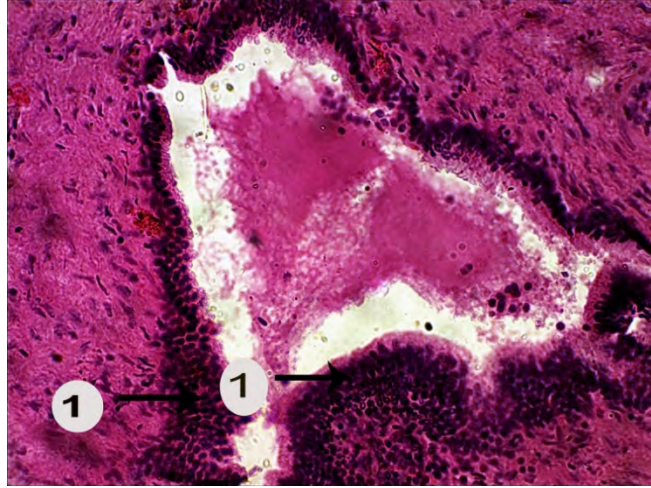


Рис. 7. Підгрупа О1. Сквामозна метаплазія епітелію великої протоки (1). Забарвлення гематоксином і еозином. Мікрофотографія. Об.40х. Ок.10х

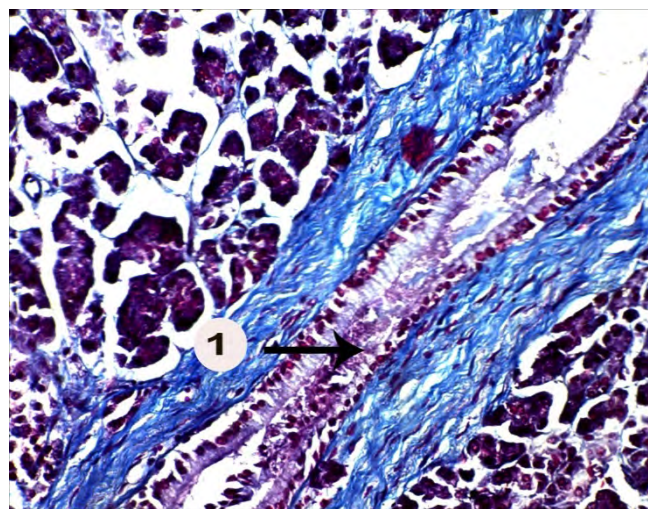


Рис. 8. Підгрупа О2. Сформовані білково-слизові корки (1). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н. З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40х. Ок.10х

Кількісне морфометричне дослідження та аналіз об'ємних часток структурних елементів ПЗ у О2 підгрупі (табл. 2) показали статистично значуще збільшення ($p < 0,05$) питомої площі СТ – у 4,8 рази (проти 3,5 рази у О1 групі) та проток (у 3,7 рази проти 2,0 у О1) із формуванням тубулоострівцевих і тубулярних комплексів.

Питома площа екзо- та ендокринної тканини була відповідно у 4,4 та 2,7 рази менша у О2 підгрупі основної групи у порівнянні з К проти зменшення у 1,8 рази та 1,5 рази відповідно у О1 групі.

Наведені у табл. 3 дані морфометричної характеристики тканини ПЗ у О1 та О2 підгрупах вказують на вірогідне зменшення показників се-

реднього діаметру ацинуса (відповідно у 1,4 та 2,1 рази у порівнянні з К групою) ($p < 0,05$), середньої площі ацинуса (відповідно у 1,2 та 1,6 рази) ($p < 0,05$), середньої кількості екзокриноцитів в ацинусі (відповідно у 1,2 та 1,6 рази) ($p < 0,05$), та середньої висоти епітелію ацинуса (відповідно у 1,4 та 2,2 рази) ($p < 0,05$).

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення екзокриноцитів є важливою характеристикою їх функціонального стану та активності клітин, було у 1,2 та 1,6 рази відповідно нижче від показника у К групі ($p < 0,05$), що свідчить про низьку функціональну активність екзокриноцитів (див. табл. 3).

Таблиця 2

Об'ємна частка структурних елементів тканини підшлункової залози у основній групі та групі порівняння ($X \pm Sx$)

Показники	Групи дослідження		
	К група (n=21)	Основна група	
		O1 підгрупа (n=25)	O2 підгрупа (n=28)
Питома площа сполучної тканини, %	15,42 ± 1,71	53,67 ± 4,12 *	73,96 ± 4,25 */**
Питома площа протоків, %	1,42 ± 0,16	2,84 ± 0,03*	5,23 ± 0,72 */**
Питома площа екзокринної тканини, %	80,37 ± 3,52	45,29 ± 2,01*	18,47 ± 1,58 */**
Питома площа ендокринної тканини, %	2,06 ± 0,05	1,37 ± 0,01*	0,75 ± 0,004 */**

Примітка: * – відмінності вірогідні в порівнянні з К групою ($p < 0,05$); ** – відмінності вірогідні в порівнянні з підгрупою O1 ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Морфометрична характеристика тканини підшлункової залози у основній групі та контрольній групі ($X \pm Sx$)

Показники	Контрольна група (n=21)	Групи дослідження	
		Основна група	
		O1 підгрупа (n=25)	O2 підгрупа (n=28)
Середній діаметр ацинуса, мкм	86,35 ± 3,21	63,76 ± 4,22 *	40,58 ± 3,74 */**
Середня площа ацинуса, мкм ²	1521,45 ± 53,57	1243,93 ± 32,09*	951,92 ± 12,53 */**
Кількість езокриноцитів в ацинусі, од	15,09 ± 1,17	12,15 ± 2,03*	9,36 ± 0,27 */**
Середня висота епітелію ацинуса, мкм	5,87 ± 0,91	4,24 ± 0,97*	2,71 ± 0,02 */**
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення езокриноцитів	0,21 ± 0,002	0,18 ± 0,001*	0,13 ± 0,001 */**

Примітка: * – відмінності вірогідні в порівнянні з К групою ($p < 0,05$); ** – відмінності вірогідні в порівнянні з підгрупою O1 ($p < 0,05$).

Згідно з даними літератури, функціональний стан ядра знаходить відображення в характері та розподілі хроматину. Так, у зовнішніх відділах диплоїдних ядер нормальних тканин знаходиться конденсований (компактний) хроматин – гетерохроматин, а в решті її відділів – неконденсований хроматин – еухроматин. Гетерохроматин та еухроматин відображують різні функціональні стани ядра; перший з них вважають неактивним, другий – досить активним та таким, що свідчить про участь ядра в різних метаболічних процесах – непроліферативних та проліферативних.

Оскільки ядро може переходити з стану відносного функціонального спокою в стан функціональної активності і навпаки, морфологічна картина розподілу хроматину, представлена гетеро- та еухроматином, не може бути статичною. Можлива гетерохроматинізація та еухроматинізація ядер.

Для оцінки ступеня організації ядерного хроматину ацинарного епітелію ПЗ ми використовува-

ли показник коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра (табл. 4).

При аналізі цифрових даних виявлено, що у O1 підгрупі основної групи дослідження коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину достовірно вищий (у 3,6 рази, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. У O2 підгрупі основної показники коефіцієнта варіації оптичної густини ядерного хроматину езокриноцитів ПЗ був вищий у 5,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з К групою, що вказує на порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, та свідчить про зниження активності ядра цих клітин щодо залучення ДНК до проліферативних та непроліферативних (синтетичних) процесів та є субстратом для розвитку дисфункції езокриноцитів. Функціональна активність езокриноцитів ПЗ має особливе значення, адже вона безпосередньо забезпечує процес травлення та подальшого всмоктування простих речовин.

Таблиця 4

Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину езокриноцитів підшлункової залози в основній та контрольній групах порівняння ($X \pm Sx$), %

Показник	Групи дослідження		
	Контрольна група (n=21)	Основна група	
		O1 підгрупа (n=25)	O2 підгрупа (n=28)
Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину	6,23 ± 0,25	22,17 ± 2,41*	31,87 ± 3,31 */**

Примітка: * – відмінності вірогідні в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); ** – відмінності вірогідні в порівнянні з підгрупою O1 ($p < 0,05$).

Як відомо інтенсивність вільнорадикальних процесів інтенсифікуються за умов гіпоксії, низькоінтенсивного запалення і спричиняє фіброзування ПЗ. Оксидативний стрес призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК) і сприяє підсиленню ОМБ: їх агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних властивостей білкової молекули. Відомо, що білки, які підлягли окиснювальній модифікації, значно легше піддаються протеолізу. Тому зростання інтенсивності ОМБ повинно супроводжуватися збільшенням вільних аміногруп білків, а інколи (при порушенні синтезу білків) навіть зниженням загального вмісту білка.

Результати обчислення коефіцієнта R/B при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво (рис. 9) та середні

величини одиниць оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (рис. 10), наведені у таблиці 5. При порівнянні цифрових даних встановлено, що середні показники коефіцієнта R/B та величина оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у екзокриноцитах ПЗ були вищі у 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$) у О1 підгрупі та відповідно у 1,8 та 1,5 у О2 ($p < 0,05$) підгрупі основної групи у співставленні з групою контролю.

Зазначені зміни вказують на посилення процесів вільнорадикального окиснення білків з характерними ефектами – зростанням обмеженого протеолізу й окиснення аміногруп білків у екзокриноцитах ПЗ, що є важливим патогенетичним фактором, вивчення якого дало теоретичну основу для розробки базисного лікування.

Таблиця 5

Коефіцієнт R/B при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво (комп'ютерна мікроспектрометрія) та показники оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (комп'ютерна мікроденситометрія) у екзокриноцитах підшлункової залози у групі контролю та основній ($X \pm Sx$)

Показники	Групи дослідження		
	К група (n=21)	Основна група	
		О1 підгрупа (n=25)	О2 підгрупа (n=28)
Коефіцієнт R/B	$1,03 \pm 0,002$	$1,47 \pm 0,03^*$	$1,87 \pm 0,04^{**}$
Оптична густина забарвлення на вільні аміногрупи білків, від.од.опт.густини	$0,18 \pm 0,001$	$0,24 \pm 0,001^*$	$0,27 \pm 0,001^{**}$

Примітка: * – відмінності вірогідні в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$);

** – відмінності вірогідні в порівнянні з підгрупою О1 ($p < 0,05$).

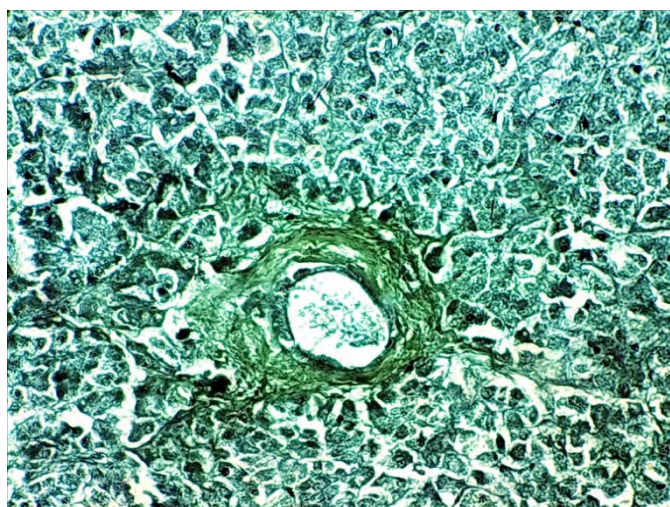


Рис. 9. Підгрупа О2. Підшлункова залоза. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Мікрофотографія. Об.40 $\times$, Ок.10 $\times$

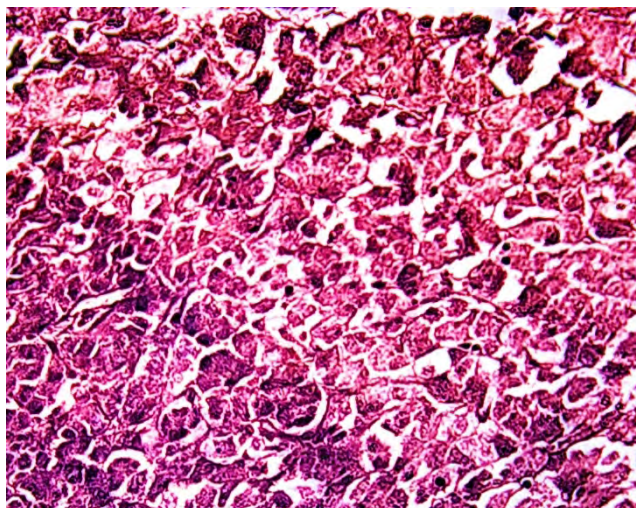


Рис. 10. Підгрупа О1. Підшлункова залоза. Нінгідриново-шиффовська реакція на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikawa. Мікрофотографія. Об.40 $\times$, Ок.10 $\times$

Висновки. 1. У хворих на ХП, що перебігав на тлі ХОЗЛ, при автопсії та мікоморфометричному дослідженні тканини ПЗ встановлено максимальний ступінь запальної інфільтрації паренхіми; статистично значиме підвищення частоти випадків фіброзу ПЗ II (32,1%), III (42,9%) та IV (17,9%) стадії порівняно з випадками автопсії осіб, хворих на ХП з ізольованим перебігом (28,0%, 24,0%, 4,0%, $p < 0,05$); статистично значиме збільшення ($p < 0,05$) питомої площі сполучної тканини (у 4,8 рази проти 3,5) та проток (у 3,7 рази проти 2,0), із вірогідним зменшенням питомої площі екзо- та ендокринної тканини (у 4,4 і 2,7 рази, $p < 0,05$), що супроводжувалось достовірним зменшенням показників середнього діаметра та площі ацинуса, середньої кількості екзокриноцитів в ацинусі та середньої висоти епітелію ацинуса ($p < 0,05$); вірогідне зниження ядерно-цитоплазматичного співвідношення екзокриноцитів (у 5,1 рази ($p < 0,05$)), що свідчить про їх низьку функціональну активність; часткову (58,0%) жирову дистрофію екзокриноцитів, жирову метаплазію постнекротичних ділянок тканини підшлункової залози, розширення міжчасткових проток (протокова гіпертензія) із формуванням білково-слизових корків, кальцинатів та преципітатів в їх просвіті; підсилене новоутворення ендокринної

тканини з епітелію проток із формуванням тубуло-інтерстиціальних комплексів, зв'язаних із островцями Лангерганса. 2. При мікоморфометричному дослідженні паренхіми ПЗ при ХП із ХОЗЛ виявлено вірогідне підвищення коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину екзокриноцитів ПЗ (у 1,8 рази проти 1,4 при ізольованому ХП ($p < 0,05$)), що свідчить про зниження активності ядра цих клітин щодо залучення ДНК до проліферативних та не-проліферативних (синтетичних) процесів, є раннім маркером апоптозу клітин та є субстратом для прогресування дисфункції екзокриноцитів. 3. Перебіг ХП у хворих на ХОЗЛ характеризується посиленням процесів вільнорадикального окиснення білків у тканині ПЗ, вірогідним збільшенням інтенсивності обмеженого протеолізу, окиснення аміногруп білків у екзокриноцитах ПЗ, що є патогенетичним підґрунтям її пошкодження і розвитку зовнішньосекреторної недостатності.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку буде дослідження процесів фіброзування легень при ХП, а також дослідження ефективності лікарських засобів, що володіють протизапальною, антиоксидантною, антифібротичною дією з метою лікування та профілактики прогресування фіброзу паренхіми легень та підшлункової залози.

Список використаної літератури

1. Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: Minireview of nonhistologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics*. 2020;10(2):87. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020087>.
2. Yamashita Y, Ashida R, Kitano M. Imaging of fibrosis in chronic pancreatitis. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:800516. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.800516>.
3. Xue J, Sharma V, Hsieh MH, Chawla A, Murali R, Pandol SJ, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nature communications*. 2015;6:7158. <https://doi.org/10.1038/ncomms8158>.
4. Robinson SM, Rasch S, Beer S, Valantiene I, Mickevicius A, Schlaipfer E, et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9:7318. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43846-8>.

5. Shinoda H, Tasaka S, Fujishima S, Yamasawa W, Miyamoto K, Nakano Y, et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2009;78(3):285-92. <https://doi.org/10.1159/000207617>.
6. Liu D, Wen L, Wang Z, Hai Y, Yang D, Zhang Y, et al. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: a review. *Front. Med.* 2022;9:904078. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.904078>.
7. Kang X, Lu XG, Zhan LB, Liang ZK, Guo WX, Ma Q, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates pulmonary and intestinal injury with severe acute pancreatitis via regulating aquaporins in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Jun 2;17(1):288. doi: 10.1186/s12906-017-1789-x.
8. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110770. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770>.
9. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis associated acute lung injury: new insights. *Chest*. 2003;124:2341-51. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2341>.
10. Dudka IV, Khukhlina OS, Dudka TV, Hryniuk OYe, Pavliuk VO. Features of pancreatic parenchyma fibrosis in the comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicni perspektivi.* 2024;29(4):101-8. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319237>.
11. Que RS, Cao LP, Ding GP, Hu JA, Mao KJ, Wang GF. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome. *Pancreas*. 2010;39:536-40. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181c0e199>.
12. Петрушенко ВВ, Столярчук ОВ. Патоморфологічні зміни тканини підшлункової залози в умовах експериментального гострого панкреатиту при використанні антиоксидантів. *Вісник морфології*. 2016;22(1):64-8.
13. Каніковський ОС, Павлик ІВ, Пунько ЮА. Особливості патоморфологічних та імуністохімічних змін тканини підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2023;2(68):41-9. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.8>.
14. Chang M, Chen W, Xia R, Peng Y, Niu P, Fan H. Pancreatic stellate cells and therapeutic strategies targeting fibrosis. *Molecules*. 2023;28(14):5586. <https://doi.org/10.3390/molecules28145586>.
15. Шевченко БФ, Бабій АМ, Макачук ВА, Ошмянська НЮ, Петішко ОП. Морфофункціональний стан підшлункової залози на етапах її фіброзної трансформації при хронічному панкреатиті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;1(113):305-12.
16. Mikheiev I, Skrypko V, Pasko A, Popadynets O. Pathomorphological features of the pancreas depending on chronic pancreatitis duration. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;76(2). <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.13>.
17. Klöppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2004;445:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1021-5>.

References

1. Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: Minireview of nonhistologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics*. 2020;10(2):87. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020087>.
2. Yamashita Y, Ashida R, Kitano M. Imaging of fibrosis in chronic pancreatitis. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:800516. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.800516>.
3. Xue J, Sharma V, Hsieh MH, Chawla A, Murali R, Pandol SJ, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nature communications*. 2015;6:7158. <https://doi.org/10.1038/ncomms8158>.
4. Robinson SM, Rasch S, Beer S, Valantiene I, Mickevicius A, Schlaipfer E, et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9:7318. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43846-8>.
5. Shinoda H, Tasaka S, Fujishima S, Yamasawa W, Miyamoto K, Nakano Y, et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2009;78(3):285-92. <https://doi.org/10.1159/000207617>.
6. Liu D, Wen L, Wang Z, Hai Y, Yang D, Zhang Y, et al. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: a review. *Front. Med.* 2022;9:904078. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.904078>.
7. Kang X, Lu XG, Zhan LB, Liang ZK, Guo WX, Ma Q, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates pulmonary and intestinal injury with severe acute pancreatitis via regulating aquaporins in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Jun 2;17(1):288. doi: 10.1186/s12906-017-1789-x.

8. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110770. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770>.
9. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis associated acute lung injury: new insights. *Chest*. 2003;124:2341-51. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2341>.
10. Dudka IV, Khukhlina OS, Dudka TV, Hryniuk OYe, Pavliuk VO. Features of pancreatic parenchyma fibrosis in the comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):101-8. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319237>.
11. Que RS, Cao LP, Ding GP, Hu JA, Mao KJ, Wang GF. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome. *Pancreas*. 2010;39:536-40. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181c0e199>.
12. Petrushenko VV, Stolyarchuk OV. Patomorfologichni zminy tkanyny pidshlunkovoyi zalozy v umovakh eksperymental'noho hostroho pankreatytu pry vykorystanni antyoksydantiv. *Visnyk morfolohiyi*. 2016;22(1):64-8. [in Ukrainian].
13. Kanikovs'kyi OYE, Pavlyk IV, Pun'ko YUA. Osoblyvosti patomorfologichnykh ta imunohistokhimichnykh zmin tkanyny pidshlunkovoyi zalozy u khvorykh na khronichnyy pankreatyt. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2023;2(68):41-9. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.8>. [in Ukrainian].
14. Chang M, Chen W, Xia R, Peng Y, Niu P, Fan H. Pancreatic stellate cells and therapeutic strategies targeting fibrosis. *Molecules*. 2023;28(14):5586. <https://doi.org/10.3390/molecules28145586>.
15. Shevchenko BF, Babi AM, Makarchuk VA, Oshmyans'ka NYU, Petishko OP. Morfofunktsional'nyy stan pidshlunkovoyi zalozy na etapakh yiyi fibroznoyi transformatsiyi pry khronichnomu pankreatyti. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014;1(113):305-12. [in Ukrainian].
16. Mikheiev I, Skrypko V, Pasko A, Popadynets O. Pathomorphological features of the pancreas depending on chronic pancreatitis duration. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;76(2). <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.13>.
17. Klöppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2004;445:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1021-5>.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN PANCREATIC TISSUE IN PATIENTS WITH ISOLATED COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THEIR COMORBIDITY

Abstract. In recent years, a high frequency of comorbidity of chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been recorded, there are proven common mechanisms of progression of these diseases and their mutual aggravation. The most common mechanisms of damage to the lungs and intestines in pancreatitis: inflammatory reaction, oxidative stress and impaired secretion of endocrine hormones. Chronic low-grade local and systemic inflammation, activation of oxidative and nitrosative stress pathways, and hypoxia contribute to the induction of fibrotic reactions in both pancreatic and pulmonary tissues. These pathomorphological changes underlie the development and progression of exocrine pancreatic insufficiency and pulmonary failure.

Aim. To determine the pathomorphological basis and patterns of progression of pancreatic exocrine insufficiency by comparing the morphological structure of the pancreas in patients with isolated COPD, isolated CP, and their comorbid course.

Material and methods. A prospective pathomorphological study was conducted involving 53 autopsy cases of patients with a final clinical and pathological diagnosis of chronic pancreatitis (main group), and 21 autopsy cases of patients diagnosed with COPD without pancreatic or gastrointestinal involvement (control group, C). The main group was divided into two subgroups. Subgroup O1 included 25 cases with CP without pulmonary involvement. Subgroup O2 comprised 28 cases with comorbid CP and COPD.

Results. Stage I pancreatic fibrosis was identified in 40.0% of cases in subgroup O1 and in 3.6% of cases in subgroup O2. In the pancreatic tissue, perilobular fibrosis prevailed, the structure of the acinar epithelium was either unchanged, or a slight atrophy of the exocrine parenchyma with preservation of insulin was registered. Stage II fibrosis was observed in 28.0% of O1 and 32.1% of O2 cases. The lobular structure of the pancreas was preserved, moderate fibrosis of the parenchyma was found. In 21.4% of O2 cases, CP was characterized by segmental fibrosing patterns. In 7.1% of cases of the O2 group, acute focal necrosis of the parenchyma was found, which was accompanied by swelling and lysis of acinar cells, accumulation in the necrosis zone of a small number of macrophages and edema of the stroma. Stage III pancreatic fibrosis was detected in 24.0%

of O1 and 42.9% of O2 cases, while stage IV fibrosis was noted in 4.0% of O1 and 17.9% of O2 cases. Acinar cell damage was detected in all cases (100.0%) of the main group and depended on the stage of fibrosis. At the same time, when considering the cases of death of patients with COPD, which proceeded without comorbid CP, the pancreatic tissue was also partially changed. Thus, in 19.0% of cases, stage I pancreatic fibrosis was detected, and in 4.8% of cases, stage II pancreatic fibrosis. This fact indicates the probable influence of COPD on the induction of hypoxic, inflammatory and fibrotic changes in the pancreatic tissue in the absence of CP.

Conclusions. In patients with CP comorbid with COPD, autopsy and micromorphometric analysis of pancreatic tissue revealed a maximum degree of inflammatory infiltration of the parenchyma, a higher frequency of pancreatic fibrosis, an increased relative area of connective tissue and ducts, and a reduction in the relative area of exocrine and endocrine tissue. Additionally, there was a marked decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio in exocrinocytes, indicating low functional activity. CP in the setting of COPD is characterized by enhanced free radical oxidation of proteins in pancreatic tissue, increased intensity of limited proteolysis, and oxidation of protein amino groups in exocrinocytes. These findings constitute the pathogenetic basis for pancreatic damage and the development of exocrine insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, pancreas, fibrosis, micromorphometry, exocrinocytes, connective tissue.

Відомості про авторів:

Дудка Інна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9941-1878>;

Хухліна Оксана Святославівна – доктор медичних наук, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>;

Смандич Віталій Степанович – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-6575>;

Сілко Вадим Петрович – завідувач відділення загальної патології ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» МОЗ України, м. Чернівці;

Абрагамович Орест Остапович – доктор медичних наук, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.

Information about the authors:

Dudka Inna V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9941-1878>;

Khukhlina Oksana S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>;

Smandych Vitaliy S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-6575>;

Silko Vadym P. – Head of the Department of General Pathology of the RCNE «Chernivtsi Regional Pathological Anatomical Bureau» of the Ministry of Health of Ukraine;

Abrahamovych Orest O. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Medicine № 1 Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.

Надійшла 23.06.2025 р.