

**Выводы.** Колостомия является необходимым этапом при хирургической коррекции всех (за исключением анальной мембраны) форм АРПР у детей.

Выбор варианта колостомии зависит от верификации порока с привлечением лучевых методов диагностики. Сигмовидная кишка у новорожденных и детей грудного возраста занимает до трети от общей длины ободочной кишки со значительной мобильной брыжейкой. Учитывая поsegmentность ее кровоснабжение, формирования колостомы у детей данной возрастной группы именно в этом месте является удобным и эффективным.

**Ключевые слова:** *аноректальные пороки развития, диагностика, лечение, колостомия, дети.*

*O.O. Kurtash*

#### **Indications and Colostomy Level Choice at the Stages of Surgical Correction of Fistulous and Non-fistulous Forms of Anorectal Malformations in Children**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Anorectal malformations (ARMs) are a complex, often combined type of pathology that requires deliberate differential approach to the problem of timing and methods of radical surgical correction of this type of anomaly. There is no single viewpoint regarding expediency of colostomy at the stage of ARM correction in children. There are different views concerning the type and level of colostomy formation. The terms of staging interventions in patients with colostomy are not determined. It is essential to study the

characteristics of colostomy in different types of ARMs in girls and boys.

**The objective of the research** was to improve the results of surgical correction in children with ARMs.

**Materials and methods of research.** Analysis of diagnosis and treatment of 205 children with ARMs was conducted including 115 (56.10%) girls and 90 (43.90%) boys.

**Results of the research and their discussion.** ARM was found to be a complex congenital disorder with fistula in 83.90% of cases and without fistula in 16.10% of cases with the signs of partial or complete intestinal obstruction. The severity of the defect depends on the fistulous variants of connection between rectal lumen and other organs of urogenital system, the diameter of this anastomosis and concomitant anomalies.

**Conclusions.** Colostomy is a necessary step in the surgical correction of all (except anal membrane) forms of anorectal malformations in children.

The choice of colostomy type depends on verification of disorder involving radiation diagnostic methods. Sigmoid colon in neonates and infants takes up one third of the total length of the colon with significant mobile mesentery. Taking into account its segmental blood supply, colostomy formation in children of this age group in this place is convenient and effective.

**Keywords:** *Anorectal malformations, diagnostics, treatment, colostomy, results, children.*

Надійшла 24.11.2014 року.

УДК 616.33-002+616.441-006.5+546.15

*Мищук В.Г., Бойчук В.Б.*

#### **Особливості перебігу та патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з ендемічним зобом на фоні йододефіциту**

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна  
[viraboychuk@yahoo.com](mailto:viraboychuk@yahoo.com)

**Резюме.** Обстежено 40 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), у поєднанні з вузловим (12 пацієнтів) та дифузним (28 хворих) ендемічним зобом ІІІ ступеня на тлі йододефіциту та 20 хворих на ГЕРХ без функціональних і структурних змін щитоподібної залози та нормальним рівнем йоду в сечі. Дифузний ендемічний нетоксичний зоб у субклінічній формі у поєднанні з ГЕРХ діагностований у 57,14%, а маніфестний – у 42,86 % обстежених. Вузловий ендемічний зоб у поєднанні з ГЕРХ перебігав у еутиреоїдній формі. Встановлено, що у хворих з поєднанням ГЕРХ та дифузного зобу, на відміну від самостійної ГЕРХ, частіше реєструвались його позастравохідні синдроми. За даними <sup>13</sup>С-октанового дихального тесту, спостерігалось достовірно виражене сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка та зростання кількості лужних рефлюксів з інтервалами 8,0-8,99 та 7,0-7,99. У хворих на ГЕРХ у поєднанні з вузловим зобом зростала частота кислих рефлюксів з інтервалом рН в межах 1,0-1,99.

**Ключові слова:** *гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, йододефіцитні стани, щитоподібна залоза, типи гастроєзофагеальних рефлюксів, моторика шлунка.*

#### **Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Проблема йододефіцитних захворювань є однією з найактуальніших, оскільки в регіонах з нестачею йоду проживає майже 30% населення планети, а для України вона небезпечна ще й тим, що з ліквідацією системи профілактики йододефіцитних станів, яка ґрунтувалась на обов'язковому

вживанні йодованої солі, дефіцит йоду у харчуванні відзначається на усій її території [6]. Нестача йоду призводить до йододефіцитного гіпотиреозу, дифузного токсичного, вузлового та багатовузлового еутиреоїдного зобу, функціональної автономії щитоподібної залози [2]. У структурі ендокринних захворювань йододефіцитні стани посідають одне з провідних місць. Їх поширеність у світі коливається від 1,3 до 10,3% [11, 19], а серед населення України зростає з року в рік і становить 170,4 випадків на 100 тис. населення [3]. Тому вивчення перебігу захворювань внутрішніх органів на тлі патології щитоподібної залози набуває особливої актуальності.

У структурі неінфекційних захворювань значне місце займають хвороби органів травлення. Надзвичайно актуальною є проблема діагностики та лікування кислотозалежних захворювань, чільне місце серед якої займає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [1]. Постійна увага до ГЕРХ обумовлена широкою розповсюдженістю, симптоми якої за даними досліджень, проведених в різних країнах Європи та США, періодично відзначаються у 20-25% населення, а щоденно – у 7% [16]. Провідними симптомами ГЕРХ є печія, відрижка, біль за грудиною та у надчеревній ділянці, підвищене слиновиділення, ларинго-фарингеальний та гастродуоденальний рефлюкси. Унаслідок зміненого тире-

одного статусу розвиваються порушення моторної і секреторної функцій травного каналу, хоча питання про роль щитоподібної залози в регуляції антирефлюксних механізмів гастроєзофагеальної зони і підтримання резистентності слизової оболонки стравоходу залишаються недостатньо вивченими [7, 15]. Разом з тим, у хворих на зоб як прояв дефіциту йоду встановлено зниження тиску в нижньому стравохідному сфінктері та дискоординацію взаємодії останнього з верхнім сфінктером, що призводить до появи та зростання частоти гастроєзофагеальних та ларингоєзофагеальних рефлюксів [18]. При гіпотиреозі сповільнюється рухова активність стравоходу і шлунка та зростає частота антиперистальтичних рухів і знижується кліренс слизової оболонки нижньої частини стравоходу [17], хоча прямої залежності між цими станами і не встановлено [21]. Окрім того, як при гіпо-, так і гіпертиреозидизмі має місце порушення антродуоденальної координації та моторики гастродуоденальної зони, які частіше відзначаються у пацієнтів з гіпотиреозом та зумовлені набряком і змінами міоелектричної активності м'язової стінки стравоходу [12]. Надлишок гормонів щитоподібної залози навпаки сприяє зростанню швидкості поширення скорочень стінок стравоходу та збільшенню частоти кислих рефлюксів [9]. Також, впливаючи на стінку шлунка за рахунок підсиленої перистальтики кишечника, надмірної кількості газів, підвищена концентрація тиреоїдних гормонів в організмі може призводити до послаблення мускулатури нижнього стравохідного сфінктера [10]. У випадках розвитку ГЕРХ на фоні гіпертиреозу посилюються такі її симптоми, як біль за грудиною та в епігастрії, важкість в цій ділянці, відрижка [15]. Розвиток міопатії та спазм верхньої третини стравоходу внаслідок підвищеного рівня тиреоїдних гормонів призводить до дискоординації роботи нижнього стравохідного сфінктера [13]. Гіпертиреозидизм також викликає гіпергастринемію, а гастрин, як відомо, підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера [14].

Таким чином, як видно з наведених даних, питання про роль гормонів щитоподібної залози у патогенезі ГЕРХ не до кінця з'ясовано.

**Мета дослідження** – вивчити особливості перебігу та механізми розвитку ГЕРХ на тлі йододефіцитних захворювань щитоподібної залози.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 40 хворих на ГЕРХ у поєднанні з вузловим (12 пацієнтів) та дифузним (28 чол.) ендемічним зобом I-II ступеня, згідно з класифікацією зобу [20] та 20 хворих на ГЕРХ без функціональних та структурних змін щитоподібної залози та нормальним рівнем йоду в сечі, що знаходились на стаціонарному лікуванні в університетській клініці ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет". З метою встановлення рівнів коливання нормальних показників тиреоїдних гормонів також обстежено 10 здорових добровольців. Рівень йоду в організмі обстежених хворих вивчали шляхом визначення його концентрації в сечі з використанням набору "Йодтест" (Україна). Одночасно усім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження щитоподібної залози стандартною методикою за допомогою апарату "MyLab™50". Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за рівнем тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), тиреоїдних гормонів (вільний  $T_4$  та  $T_3$ ) та антитіл до тиреопероксидази (АТ ТПО) методом імуоферментного аналізу з використанням наборів фірми "SIEMENS" (DADE BEHRING, Німеччина). Діагноз ГЕРХ виставляли згідно з критеріями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» (Наказ МОЗ України від 31 жовтня 2013 року № 943). Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки виконували за допомогою апарату фірми «Olympus» GIF-XPE. Усім хворим було проведено добове моніторування рН в нижньому відділі стравоходу з використанням ацидогастрографа аґ-ІрН-М. Моторно-евакуаторну функцію шлунка досліджували за допомогою

$^{13}\text{C}$ -октаноевого дихального тесту. Аналіз проб здійснювали на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner-Analysen-Technic, Німеччина).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет програм Microsoft Excel 2010, Statistica 8. Вираховували середню арифметичну величину  $M$ , середню похибку арифметичної  $m$ , критерій Стюдента для залежних і незалежних величин, коефіцієнт достовірності  $p$  (відмінність вважали достовірною при  $p < 0.05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами пальпаторного та ультразвукового обстеження і виявленого зниження рівня йодурії, дифузний зоб діагностовано у 28 чоловік, а вузловий і багатовузловий – у 12 чоловік. Середній вік пацієнтів при дифузному зобі становив  $56,57 \pm 4,36$  років, а при вузловому –  $47,60 \pm 4,19$  років. Показники функціонального стану щитоподібної залози та рівня йодурії подані в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, дифузний ендемічний нетоксичний зоб у субклінічній формі діагностований у 57,14%, а маніфестний – у 42,86% обстежених при його поєднанні з ГЕРХ. Вузловий ендемічний зоб у поєднанні з ГЕРХ перебігав у еутиреоїдній формі.

Детально проаналізувавши клінічні прояви ГЕРХ у хворих з порушенням функції щитоподібної залози, виявлено, що виражений біль у епігастрії та за грудиною в її нижній третині відзначався у 57,5% обстежених, а при ізольованій ГЕРХ – лише у 30,0%. Печія як патогенетичний симптом ГЕРХ з однаковою частотою реєструвалась у хворих обидвох груп (відповідно у 75,0% та 80,0% обстежених). Серед позастравохідних проявів ГЕРХ при її поєднанні з різними формами зобу значно частіше спостерігався езофаголарингофарингеальний (30,0%), езофаго-пульмональний (45,0%) та езофаго-кардіальний синдроми (32,5%), у той час як при самостійній ГЕРХ вони реєструвались, відповідно, у 20,0, 25,0 та 15% випадків.

За даними  $^{13}\text{C}$ -октаноевого дихального тесту у 22 хворих на ГЕРХ у поєднанні з дифузним зобом виявлено сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка. Так, період напіввиведення їжі з шлунка ( $T_{1/2}$ ) становив  $94,4 \pm 7,4$  хв ( $p = 0,047$ ), коефіцієнт спорожнення (ГЕС) –  $2,6 \pm 0,14$  ( $p = 0,034$ ) (у здорових, відповідно,  $T_{1/2} = 64,69 \pm 2,17$  хв, а ГЕС –  $3,97 \pm 0,2$  ум.од.) За результатами добового моніторування рН у нижній третині стравоходу у хворих на ГЕРХ із дифузним зобом I-II ступеня спостерігалася більша кількість лужних рефлюксів з рН 8,0-8,5, що становила  $11,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) епізодів за добу, в той час, як при ГЕРХ без ураження щитоподібної залози частота таких рефлюксів становила  $6,2 \pm 1,1$  випадків за добу. Також у хворих із поєднанням ГЕРХ та гіпотиреозу, як функціонального прояву зобу, збільшилась кількість епізодів рН в межах 7,00-7,99 до  $17,1 \pm 1,1$  випадків (при ГЕРХ без ураження щитоподібної залози частота таких лужних рефлюксів становила  $15,5 \pm 2,1$  випадків за добу). Цей

**Таблиця 1. Показники функції щитоподібної залози та йодурії у хворих з йододефіцитними станами та ГЕРХ**

Структура щитоподібної залози	Вузловий ендемічний нетоксичний зоб + ГЕРХ n=12	Дифузний ендемічний зоб + ГЕРХ n=28		ГЕРХ n=20	Здорові особи (контроль) n=10
		Субклінічний n=16	Маніфестний n=12		
концентрація йоду в сечі, мкг/л	<70	≥70	≥70	<300	<300
ТТГ, мкМО/мл	0,22±0,09	4,86±0,33	8,4±1,65	2,3±0,2	1,88±0,11
$T_{3\text{в}}$ , пг/мл	3,39±0,28	2,62±0,32	1,86±0,33	3,4±0,05	2,85±0,08
$T_{4\text{в}}$ , пг/дл	1,00±0,03	1,09±0,09	0,82±0,04	0,95±0,06	1,17±0,05
АТ ТПО	1,06±0,07	1,12±0,08	1,06±0,07	0,9±0,01	1,08±0,06

Примітка: n – кількість хворих

факт можна пояснити розвитком дискінезії жовчних шляхів та зростанням рівня холецистокініну-панкреозиміну, що здатний гальмувати моторику шлунка [8]. У решті 7 пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом встановлена нормальна моторика шлунка з періодом напіввиведення їжі  $63,5 \pm 6,4$  хв та коефіцієнтом спорожнення –  $4,15 \pm 0,18$  ум. од.

У хворих на ГЕРХ у поєднанні з вузловим еутиреїдним зобом внаслідок дефіциту йоду, як і у обстежених з ерозивною формою ГЕРХ без йододефіциту, зростала частота кислих рефлюксів з рН  $1,00-1,99$  з  $8,9 \pm 1,9$  до  $11,8 \pm 0,6$  випадків на добу, та знизилась їх кількість з рН  $2,00-2,99$  та  $3,0-3,99$ , відповідно, до  $18,5 \pm 0,5$  та  $8,8 \pm 0,6$  у порівнянні з частотою у обстежених на ізольовану ГЕРХ, що становила  $23,4 \pm 2,4$  та  $15,4 \pm 1,6$  випадків на добу ( $p_1, 2 < 0,05$ ). Зростання кількості кислих рефлюксів у хворих на ГЕРХ на фоні зобу може бути наслідком недостатнього слиновиділення [4]. Окрім того, причиною важкого перебігу ГЕРХ на фоні порушень функції щитовидної залози є порушення функціонального стану епітелію слизової оболонки стравоходу [6].

### Висновки

На фоні субклінічного та маніфестного гіпотиреозу у хворих з дифузним зобом зростає кількість лужних рефлюксів, в той час як при вузловому зобі підвищується частота кислих та змішаного характеру рефлюксів. Таким чином, як видно з отриманих нами даних, поєднання ГЕРХ та йододефіцитних захворювань підсилюють клінічні прояви ГЕРХ та сприяють появі позастравохідних симптомів ГЕРХ.

**Перспективою подальших досліджень** є розробка та обґрунтування лікувальних методик поєднаної патології стравоходу та щитоподібної залози з урахуванням екзогенного дефіциту йоду.

### Література

1. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизма развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Современная гастроэнтерология. – 2012. – №3. – С. 32-38.
2. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита / И. Дедов, Т. Мельниченко, В. Фадеев [и др.] // Врач. – 2008. – №10. – С. 51-57.
3. Камінський О. В. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля: Методичний посібник / О. В. Камінський, Д. С. Афанасьєв, О. М. Коваленко. — К.: ТОВ «День печати», 2012. — 164 с.
4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старые проблемы-новые акценты / Т. Б. Киндзерская, Н. Христич, О. С. Хухлина [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – №3/1/0. – 2008. – С.39-42.
5. Паньків В. І. Ендемічний зоб (йододефіцитні захворювання) / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – 7(47).
6. Рева Т. В. Особливості морфологічних змін слизової стравоходу у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу зі зниженою функцією щитоподібної залози / Т. В. Рева, М. Ю. Коломієць // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – 5 10 №1(35). – С.40-43.
7. Солодєнова М.Э., Лузина Л.В., Суворова Т.В. Особенности функции щитовидной железы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / М. Э. Солодєнова, Л. В. Лузина, Т. В. Суворова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №2. – С.21-24.
8. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности / А. А. Шептулин // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2007. – №5. Т. XVII. – С. 49-54.
9. Chiu W.Y. Dysphagia as a manifestation of thyrotoxicosis: report of three cases and literature review / W. Y. Chiu, C. C. Yang, J. C. Huang // Disphagia. – 2004. –19. – P.120-124.
10. Daher R. Consequenses of dysthyroidism on the digestive tract and viscera / R. Daher, T. Yazbeck, B. Jaoude, B. Abboud // World J Gastroenterol. – 2009. –15(23). – P.2834-2838.

11. Day T. A. Multinodular goiter / T. A. Day, A. Chu, K. G. Hoang // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2003. – vol. 36. – N1. – P. 35-54.
12. Gunsar F. Effect of hypo- and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity / F. Gunsar, S. Yilmaz, S. Bor [et al.] // Dig. Dis Sci. – 2003. – 48. – 706-712.
13. Gastric emptying in hypothyroidism / G. Jonderko, K. Jonderko, C. Marcisz, T. Golab // Israel Journal of Medical Sciences. – 1997. – vol. 33. – 3. – P. 198-203.
14. Hypergastrinemia and type A gastritis in Basedow's disease / M. Kaise, H. Sumitomo, K. Hashimoto [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. – 1992. – 89. – P. 1990-1995.
15. Maser C. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease / C. Maser, A. Toset, S. Koman // World J. Gastroenterology. – 2006. – 12. – P.3174-3179.
16. Parise P. Barrett's esophagus: surgical treatments / P. Parise, R. Rosati, E. Savarino [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2011. – 1232. – P.175-195.
17. Pustorino S. Esophageal transit and esophageal motility disorders in patients with nontoxic goiter and recurrent dysphagia / S. Pustorino, G. Calipari, M. Foti [et al.] // Recenti Progressi in Medicina. – 2002. – vol. 93. – 4. – P. 235-239.
18. Pustorino S. Thyroid-intestinal motility interactions summary / S. Pustorino, M. Foti, G. Calipari [et al.] // Minerva Gastroenterologica e Dietologica. – 2004. – vol. 50. – 4. – P. 305-315.
19. Savina L.V. Hiatus hernia and gastroesophageal reflux disease as a manifestation of a newly revealed hypothyroidism / L. V. Savina, T. M. Semenkina, N. V. Korochanskaia [et al.] // Klin Med (Mosk). – 2006. – 84. – P.71-74.
20. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001. — P. 1—107.
21. Yaylali O. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? / O. Yaylali, S. Kirac, M. Yilmaz [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2009. – Article ID 529802. – 7 pages.

*Мишук В.Г., Бойчук В.Б.*

### Особенности течения и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с эндемическим зобом на фоне йододефицита

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

**Резюме.** Обследовано 40 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), в сочетании с узловым (12 пациентов) и диффузным (28 больных) эндемическим зобом I-II степени, обусловленными дефицитом йода, и 20 больных ГЭРБ без функциональных и структурных изменений щитовидной железы и нормальным уровнем йода в моче. Диффузный эндемический нетоксический зоб в субклинической форме в сочетании с ГЭРБ диагностирован в 57,14%, а манифестный – в 42,86% обследованных. Узловой эндемический зоб в сочетании с ГЭРБ протекал в эутиреотидной форме. Установлено, что у больных с сочетанием ГЭРБ и диффузного зоба, в отличие от самостоятельной ГЭРБ, чаще регистрировались его внепищеводные синдромы. По данным  $^{13}\text{C}$ -октанового дыхательного теста наблюдалось достоверно выраженное замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и рост количества щелочных рефлюксов с интервалами 8,0-8,99 и 7,0-7,99. У больных ГЭРБ в сочетании с узловым зобом увеличивалась частота кислых рефлюксов с интервалом рН в пределах 1,0-1,99.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, йододефицитные состояния, щитовидная железа, типы гастроэзофагеальных рефлюксов, моторика желудка.

*V.G. Mishchuk, V.B. Boychuk*

### Peculiarities and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Endemic Goiter Associated with Iodine Deficiency

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

[viraboychuk@yahoo.com](mailto:viraboychuk@yahoo.com)

**Abstract.** Our study involved 40 patients suffering from gastroesophageal reflux disease (GERD) with co-existing nodular (12 patients) and diffuse (28 patients) endemic goiter of I-II degrees secondary to iodine deficiency and 20 patients with GERD without functional and structural changes of thyroid gland and normal urinary iodine levels. Diffuse endemic goiter in the subclinical form with co-existing GERD was diagnosed in 57.14% of patients, and manifest goiter was diagnosed in 42.86% of patients. Nodular endemic goiter

with co-existing GERD was diagnosed in euthyroid form. Patients suffering from GERD with co-existing diffuse goiter developed extraesophageal syndromes more often than patients with GERD only. When using  $^{13}\text{C}$ -octanoic breath test deceleration of the motor- evacuation activities of the stomach and increased number of alkaline reflux episodes at intervals from 8.0-8.99 to 7.0-7.99. were observed in 22 patients suffering from GERD with co-existing diffuse goiter.

Frequency of acid reflux at the pH interval 1.0-1.99 increased in patients suffering from GERD with co-existing nodular goiter.

**Keywords:** *gastroesophageal reflux disease, iodine deficiency, thyroid gland, types of gastroesophageal reflux disease, gastric motor activity*

Надійшла 24.11.2014 року.

УДК 612.357.4–092.9

Олещук О.М.

### Вплив попередників синтезу оксиду азоту на показники жовчовиділення здорових тварин

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

**Резюме.** Оксид азоту (NO) - біологічно активна сполука, яка впливає не тільки процеси вазодилатації, а бере участь у модуляції цілого ряду процесів в організмі, в тому числі й у печінці. Разом з тим, його роль у процесі жовчовиділення залишається нез'ясованою. У цьому дослідженні ми вивчали вплив модюляторів синтезу NO на показники жовчосинтезуючої та жовчевидільної функції печінки у здорових шурів. Визначали інтенсивність секреції жовчі, вміст та концентрацію її основних компонентів, а саме білірубину та його фракцій, холестерину та жовчних кислот, співвідношення холати/холестерин. Нами встановлено, що попередники синтезу L-аргінін та L-аргінину L-глутамат (препарат Глутаргін, фармацевтичної компанії «Здоров'я») спричиняють холеретичний ефект, спостерігалася тенденція до зростання вмісту білірубину, в основному за рахунок кон'югованої форми ферменту, та жовчних кислот. При цьому співвідношення між компонентами жовчі не змінюються, що вказує на збереження літогенних властивостей жовчі.

**Ключові слова:** *оксид азоту, жовчовиділення, L-аргінін, глутаргін.*

#### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Оксид азоту (NO) - медіатор, що утворюється з амінокислоти L-аргінін за участю групи ензимів NO-синтаз (NOS) певних клітин та тканин та бере участь у низці фізіологічних функцій в організмі та розвитку патологічних процесів [1]. NO *in vivo* стабільно утворюється в низьких концентраціях за участю конститутивної синтази оксиду азоту (cNOS). Встановлено, що у печінці NO регулює судинний тонус, модулює ряд метаболічних функцій гепатоцитів, таких як синтез альбуміну, глікоконез, мітохондріальне дихання, активність цх P450 [2]. В гепатоцитах та непаренхіматозних клітинах печінки, а саме, Куперівських клітинах, виявлено також індукцію іNOS, яка, активуючись цитокинами та ліпополісахаридами, здатна синтезувати значно більшу кількість NO [3]. Власне ця форма оксиду азоту утворює високо цитотоксичний пероксинітрид та спричиняє нітро-оксидативний стрес [1]. Жовчовиділення є однією з найважливіших екскреторних функцій печінки. Однак, незважаючи на значну кількість наукових досліджень щодо вивчення ролі оксиду азоту [4, 5], вплив цієї біологічно активної молекули на екзогенну функцію печінки залишається не вивченим.

З метою вивчення фізіологічної ролі NO в експерименті широко використовується метод модуляції його синтезу за допомогою попередників, донаторів та блокторів. Відповідно до результатів досліджень Dufour J.F. et al., 1995 було встановлено, що екзогенні донатори NO пригнічують скорочення жовчних каналців [6] та підвищують їх парacellularну проникність [7], що опосередковано вказує на можливість пригнічення швидкості виділення жовчі. Однак, відомо, що циклічний гуанідин монофосфат (цГМФ) підвищує інтенсивність секреції жовчі та екскрецію  $\text{HCO}_3^-$ ; а оскільки NO активує в клітинах, в тому числі гепатоцитах

розчинну гуанілатциклазу і синтез цГМФ, то слід очікувати на зростання цГМФ-залежного холеретичного ефекту під впливом NO [8]. Тому завданням нашого дослідження стало вивчення впливу попередників синтезу оксиду азоту на показники холерезу у здорових тварин.

#### Матеріал і методи дослідження

Для цієї роботи ми використали в ролі попередників синтезу NO – L-аргінін (LA) (“Sigma”, США) (10 мг/кг), та L-аргінину L-глутамат (L-A-L-G) (25 мг/кг) – препарат Глутаргін фармацевтичної компанії «Здоров'я», Україна. Останній зарекомендував себе як ефективний вітчизняний гепатопротекторний засіб [9]. Підслідним тваринам тваринам коригуючі чинники вводили протягом семи діб інтраперитонеально, один раз на добу, щоденно. Всі гострі дослідження жовчовиділення були виконані зранку, згідно добової періодичності синтезу жовчі [10]. Інтенсивність секреції жовчі (ІСЖ) визначали як середню протягом двох годин і виражали у грамах на кілограм маси тіла тварини за годину — мл/(год×кг) [11]. У жовчі визначали сумарну кількість жовчних кислот [12], яку виражали у г/л, концентрацію холестерину [13] — у мкмоль/л, загального білірубину та його фракцій [14] — у мкмоль/л. Абсолютну кількість вказаних компонентів жовчі виражали у мкмоль/ (кг×год).

Для статистичної значимості різниці між середніми величинами у вибірках використовували непараметричний метод із застосування критерію Манна –Уїтні. Аналіз результатів проведений у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» із використанням програмного пакету “Statsoft statistica”. Достовірними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$  (95,5%).

Робота є фрагментом планової науково-дослідної теми ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» «Пошук способів корекції уражень внутрішніх органів медикаментозного та іншого генезу» (№ державної реєстрації 0110U003642).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що інтенсивність секреції жовчі під впливом L-аргінину та L-A-L-G зростала на 10,0 та 13,4 % відповідно у порівнянні з контролем. Позитивним, на нашу думку, слід вважати, те, що вміст і концентрація як загального білірубину, так і його фракцій за введення попередників синтезу NO вірогідно не змінювалися (табл. 1).

Хоча, за введення L-A-L-G спостерігалася тенденція до зростання абсолютної кількості загального білірубину за рахунок, в основному, кон'югованої форми пігменту, проте, відсоток кон'югації залишався на рівні контролю. Результати наших досліджень свідчать про наявність тенденції до зростання вмісту жовчних кислот у досліджуваному секреті за введення обох середників. L-аргінін, при його повторному введенні, достовірно не змінював вміст (г/л) холестерину в жовчі, а під впливом L-A-L-G цей показник зменшувався на