

© Р. І. ЦИЦЮРА

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

Порушення жовчоутворювальної функції печінки на тлі гострої виразки шлунка та їх корекція тіотриазоліном в експерименті

R. I. TSYTSIURA

SHEI “Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky”

VIOLATION OF BILIGENIC LIVER FUNCTION ON THE BACKGROUND OF AN ACUTE PEPTIC ULCER AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIAZOLINE IN THE EXPERIMENT

Моделювання гострої виразки шлунка через 7 діб супроводжується порушенням жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється суттєвим зниженням вмісту в жовчі загальних жовчних кислот, прямого білірубину та ступеня його кон'югації. Застосування тіотриазоліну впродовж семи днів після моделювання гострої виразки шлунка в дозі 9,07 мг на кілограм маси тварини внутрішньоочеревинно супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом, який проявляється нормалізацією досліджуваних показників жовчоутворювальної функції печінки.

Modeling of an acute gastric ulcer in 7 days is accompanied by violation of biligenic liver function, manifested in a significant reduction of the common bile acids, direct bilirubin and degree of its conjugation. Application of Thiotriazoline within seven days after modeling of an acute gastric ulcer at a dose of 9.07 milligram per kilogram of an animal's body weight intraperitoneally is accompanied by a pronounced hepatoprotective effect, which manifests in normalization of parameters of studied biligenic liver function.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Анатомо-фізіологічний взаємозв'язок шлунка і ДПК з печінкою, їх функціональна взаємодія, відносна спільність кровопостачання і нейрогуморальної регуляції зумовлюють високу частоту патології гепатобіліарної зони тлі ураження шлунка [8]. Так, за даними [1], у більш ніж половини хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки з тривалістю захворювання від 10 до 32 років відмічаються явища холецистопанкреатиту. За даними [2], у 59,2 % хворих на пептичну виразку виявлено ультразвукові ознаки хронічного холециститу, у 34,6 % – дискінезію жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом, у 7,7 % – жовчнокам'яну хворобу. У 20 % пацієнтів відмічали зміну паренхіми печінки. Констатували, що в міру зростання частоти рецидивів прогресують і морфофункціональні зміни гепатобіліарної системи [9].

Однак, основні ланки патогенезу супутнього ураження печінки та його профілактики на тлі гострої виразки шлунка не досліджено.

Мета роботи: з'ясувати особливості порушень жовчоутворювальної функції печінки на тлі експериментальної гострої виразки шлунка та ефективність їх профілактики тіотриазоліном.

Матеріали і методи. Експерименти проведено на 30 білих статевозрілих нелінійних щурасамцях масою тіла 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [7] та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000). Тварин поділили на три групи: I – контрольна, якій в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг на кілограм маси) з дотриманням правил асептики й антисептики виконували серединну лапаротомію й через 10 хв рану пошарово зашивали. Через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі до розчину тіотриазоліну; II – група, в якій після серединної лапаротомії на дванадцятипалу кишку накладали стерильний затискач Пеана на 10 хв для моделювання гострої виразки шлунка [3], після чого рану пошарово зашивали. Через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі до розчину тіотриазоліну; III – група, в якій після моделювання гострої виразки шлунка через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну (“Артеріум”, Україна) в дозі 9,07 мг на

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кілограм маси тварини, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [4]. Препарат вводили одноразово в один і той самий час в першій половині дня.

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали на основі методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [3]. Через одну добу після останнього введення досліджуваних фармакологічних препаратів під тіопенталонатрієвим знеболуванням (80 мг на кілограм маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі, за методикою Мирошніченко В. П. і співавт. (1978), визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол. У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна. Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубину за співвідношенням: прямий білірубін/загальний білірубін (%).

Отримані цифрові дані піддавали статистичному аналізу. Відмінності між експериментальними групами тварин оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з таблиці 1, через 7 діб після моделюван-

ня гострої виразки шлунка порівняно із контрольною групою відмічали істотне зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот (на 14,9 %, $p < 0,05$), прямого білірубину (на 18,0 %, $p < 0,05$), а також ступеня кон'югації білірубину (на 19,6 %, $p < 0,05$). Відмінності щодо вмісту холестеролу, загального і непрямого білірубину на тлі моделювання гострої виразки шлунка були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Так само не було істотних відмінностей за величиною холато-холестеролового співвідношення, яке відображає літогенні властивості жовчі [5].

Отримані результати свідчать про те, що під впливом модельованої гострої виразки шлунка виникає порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням утворення загальних жовчних кислот та кон'югації білірубину. Можна припустити, що в основі виявлених порушень лежить порушення нейрогормональної регуляції процесу утворення жовчі. Оскільки до пулу жовчних кислот, які виділяються із жовчю, входять жовчні кислоти, які надходять із кишок внаслідок кишково-печінкової рециркуляції і повторно захоплюються печінкою, а також ті, які синтезуються наново із холестеролу в мікросомальній системі гепатоцитів [6], можна припустити, що у механізмі зниження вмісту жовчних кислот домінує зниження здатності печінки захоплювати жовчні кислоти із крові, оскільки вміст холестеролу майже не змінюється. В умовах гострої виразки шлунка знижу-

Таблиця 1. Вплив тіотриазоліну на біохімічний склад жовчі тварин із гострою виразкою шлунка ($M \pm m$)

Показник	I група Контроль (n=10)	II група Виразка шлунка (n=10)	III група Виразка шлунка + тіотриазолін (n=10)
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,350±0,132	2,850±0,201*	3,332±0,078 $p < 0,05$
Холестерол, г·л ⁻¹	0,259±0,018	0,230±0,026	0,238±0,022 $p > 0,05$
Холато-холестероловий коефіцієнт	13,3±1,2	13,4±1,9	14,0±1,2 $p > 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	96,9±5,6	91,2±3,4	93,1±3,7 $p > 0,05$
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	57,7±3,4	47,3±1,8*	54,1±2,2 $p < 0,05$
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	39,9±4,0	43,9±3,4	41,0±3,5 $p > 0,05$
Ступінь кон'югації білірубину, %	59,8±1,2	48,1±1,4*	58,1±2,9 $p < 0,05$

Примітка. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); p – вірогідність відмінностей між I і II дослідними групами.

ється вміст у жовчі прямого білірубину. Цей факт підтверджує порушення функції мембран як ендоплазматичного ретикулу, так і комплексу Гольджі, де відбувається кон'югація білірубину з глюкуроною кислотою.

Застосування тіотриазоліну супроводжувалося вираженим гепатопротекторним впливом. Усі досліджувані показники до 8-ї доби експерименту перебували на рівні контрольної групи. Порівняно з тваринами без корекції статистично вірогідно збільшувався вміст у жовчі загальних жовчних кислот (на 16,9 %, $p < 0,05$), прямого білірубину (на 14,4 %, $p < 0,05$) та ступеня його кон'югації (на 20,8 %, $p < 0,05$). Враховуючи той факт, що в основі механізму дії тіотриазоліну лежить стабілізація клітинних мембран, стає очевидним, що в умовах гострої виразки шлунка насамперед виникають порушення мембранозалежних процесів, до яких належить захоплення із крові жовчних кис-

лот, кон'югація білірубину та їх виділення у жовчних капілярах.

Таким чином, тіотриазолін є перспективним засобом протекції супутнього ураження печінки на тлі гострої виразки шлунка.

Висновки. 1. Моделювання гострої виразки шлунка через 7 діб супроводжується порушенням жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється суттєвим зниженням вмісту в жовчі загальних жовчних кислот, прямого білірубину та ступеня його кон'югації.

2. Застосування тіотриазоліну впродовж семи днів після моделювання гострої виразки шлунка в дозі 9,07 мг на кілограм маси тварини внутрішньоочеревинно супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом, який проявляється нормалізацією досліджуваних показників жовчоутворювальної функції печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко А. А. Влияние длительности обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на сроки формирования реактивного холецистопанкреатита / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко, Р. Н. Короленко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 2–4.
2. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 71–74.
5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитической и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогвоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Сльшков. – К. : ФКМЗ України, 1994. – 46 с.
6. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – К., 1996. – 80 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg : Council of Europe, 1986. – 1986. – № 123. – P. 52.
8. Manes G. Helicobacter pylori and pancreatic disease / G. Manes, A. Balzano, D. Vaira // J. Pancreas. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 111–116.
9. Saad R. J. Peptic ulcer disease in patients with chronic liver disease: looking beyond bugs and drugs / R. J. Saad, W. D. Chey // Gastrointest. Endosc. – 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 357–359.

Отримано 14.07.15