

© 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 проведені на 30 білих статевозрілих нелінійних щурів-самцях 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 застискач 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±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 <sup>-1</sup>	3,350±0,132	2,850±0,201*	3,332±0,078 $p < 0,05$
Холестерол, г·л <sup>-1</sup>	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 <sup>-1</sup>	96,9±5,6	91,2±3,4	93,1±3,7 $p > 0,05$
Прямий білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>	57,7±3,4	47,3±1,8*	54,1±2,2 $p < 0,05$
Непрямий білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>	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 ретикулуму, 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. реком. ; 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, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, 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