

# Склад шлункового соку та жовчі щурів при хронічному панкреатиті

**З.А.Горенко, О.А.Грінченко, С.П.Весельський, В.М.Бабан**

*Науково-дослідний інститут фізіології ім. академіка Петра Богача Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка;  
e-mail: geminiz@ukr.net*

*Особливості секреторних функцій шлунка та печінки щурів вивчали за умов експериментального хронічного панкреатиту, який моделювали за допомогою L-аргініну. Базальну шлункову секрецію досліджували в хронічних спробах методом аспірації на 10-ту та 63-тю доби, а підшлункову та печінкову – в гострих дослідках на 13-ту та 68-му доби після останнього введення L-аргініну. Встановлено, що характер секреторної відповіді органів травного тракту залежить від тривалості перебігу патології. На 10-ту добу функціональний стан секреторного апарату шлунка у щурів із хронічним панкреатитом характеризується посиленням кислотоутворення та секреторною недостатністю слизепродуючих клітин. На 13-ту добу при збільшенні об'ємів панкреатичного та печінкового секретів відбувається перерозподіл у спектрі холатів, який свідчить про погіршення детергентних властивостей жовчі, пригнічення кислого шляху біосинтезу жовчних кислот та кон'югації холанових кислот з таурином. Через 2 міс перебігу патології загальний дефіцит амінокислот у шлунковому соку корелює з екзокринною недостатністю підшлункової залози. При цьому кислотність шлункового вмісту частково відновлюється, натомість рівень секреції білків та слизу продовжує знижуватись. У печінці пригнічуються процеси гідроксилування, а також кон'югації жовчних кислот з амінокислотами, що свідчить про порушення синтетичної та детоксикаційної функцій залози.*

*Ключові слова: хронічний панкреатит; шлункова секреція; соляна кислота; жовчоутворення; жовчні кислоти.*

## ВСТУП

Хронічний панкреатит є одним з найбільш складних і тяжких захворювань травної системи. За даними МОЗ України у 2005-2010 рр. його питома вага серед усіх хвороб органів травлення становила 10,5 %, а смертність від панкреатитів та пухлин підшлункової залози посіла друге місце у гастроентерологічній клініці після цирозу печінки. Етіологічними чинниками виникнення панкреатиту можуть бути патології інших органів травлення: гіпота анацидний гастрити, атрофічний дуоденіт, пептична виразка та дивертикули дванадцятипалої кишки. Такий зв'язок зумовлений порушенням гуморального шляху регуляції зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

© З.А.Горенко, О.А.Грінченко, С.П.Весельський, В.М.Бабан

вої залози [1,2]. Однією з основних причин високої летальності при панкреатитах (24-70 %) є виникнення панкреонекрозу, котрий в багатьох випадках розвивається через пізні звертання хворих за допомогою, помилки у діагнозі, недооцінку важкості стану пацієнта, обрання неадекватної тактики лікування [3]. Як наслідок у хворих виникають ускладнення у вигляді серцево-судинної, ниркової, респіраторної та печінкової недостатності, а також різноманітні дисфункції шлунка, зокрема набряк, ерозії, крововиливи та виразки слизової оболонки [4,5]. Такі ускладнення виникають внаслідок зміни співвідношення факторів захисту та агресії на користь останніх. Деякі автори відносять панкреатит до кислотозалежних захворювань. Підвищення

pH або ацидифікація дванадцятипалої кишки порушують гуморальні механізми регуляції зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, що може бути одним з механізмів розвитку чи збільшення тяжкості перебігу хронічного панкреатиту [6]. Вже за першу добу розвитку панкреатиту в тканинах підшлункової залози, шлунка, печінки, легенів, селезінки та в циркулюючій крові різко зростає концентрація активних форм кисню, оксиду азоту та всіх медіаторів запалення, що пояснює механізми розвитку локальної, органної та системної запальної відповіді [7]. Через порталну вену та грудну лімфатичну протоку у системний кровотік потрапляє велика кількість ферментів, цитокінів та різноманітних метаболітів, котрі утворюються в підшлунковій залозі, позаочеревинній клітковині, черевній порожнині та в порожнині шлунково-кишкового тракту, що призводить до розвитку панкреатогенної токсинемії. Токсичні метаболіти, котрі циркулюють у крові, здійснюють прямий ушкоджувальний вплив на легені, нирки, печінку, ЦНС [4].

Розвиток печінкової недостатності при панкреатитах зумовлений тим, що печінка – перший і головний бар'єр для активованих панкреатичних та лізосомальних ферментів, а також токсичних продуктів розпаду паренхіми, котрі надходять по системі ворітної вени від підшлункової залози та із черевної порожнини. Розлади функцій печінки при панкреатиті пов'язані з розвитком глибоких мікроциркуляторних порушень, дегенеративно-дистрофічними змінами гепатоцитів та декомпенсацією внутрішніх механізмів детоксикації. В результаті порушення кровообігу, гіпоксії та морфологічних змін страждають жовчоутворювальна, білоксинтезувальна, детоксикаційна та інші функції печінки, що в свою чергу погіршує перебіг панкреатиту [5,8,9].

Зважаючи на актуальність вивчення механізмів формування та перебігу гострого і хронічного панкреатитів, а також особливостей функціонування інших органів і систем

при цих патологіях, різними авторами було запропоновано низку інвазивних та неінвазивних експериментальних моделей панкреатитів [7,10]. Однією з неінвазивних та легко відтворюваних моделей як гострого, так і хронічного панкреатиту є L-аргінінова, при якій не пошкоджуються острівці Лангерганса, тобто не страждає ендокринна функція підшлункової залози [11]. Механізми пошкоджувальної дії аргініну до кінця не з'ясовані, проте дані багатьох досліджень свідчать, що провідну роль у розвитку цієї патології відіграють радикали кисню [12] та оксид азоту [13], медіатори запалення [14], метаболіти арахідонової кислоти [15]. Окрім того, при гострому панкреатиті у щурів, викликаному застосуванням аргініну, характерною рисою є пошкодження цитоскелета панкреатичних ацинарних клітин, що супроводжується збільшенням вмісту білків теплового шоку, зокрема HSP27 та HSP70 [16].

Незважаючи на численні експериментальні роботи, а також дані клінічних спостережень щодо функціонального стану шлунка та печінки при хронічному панкреатиті, залишається відкритим питання про якісний склад шлункового соку та жовчі.

Метою нашої роботи було дослідити особливості секреторної функції шлунка та печінки щурів за умов хронічного панкреатиту.

## МЕТОДИКА

Для створення моделі хронічного панкреатиту самцям білих нелінійних щурів вихідною масою 190 – 200 г робили ін'єкції 25%-го розчину L-аргініну («Sigma», США) внутрішньоочеревинно за такою схемою: 1-ша доба – в дозі 5 г/кг; 4, 7, 10-та доба – 2,5 г/кг маси тіла [11]. Контрольним тваринам (n=12) у зазначені вище терміни інтраперитонеально вводили відповідні об'єми фізіологічного розчину. Секреторну функцію шлунка, підшлункової залози та печінки вивчали на одних і тих самих тваринах. Щури знаходилися на звичайному харчовому раціоні віварію, а за 18 – 24 год

перед дослідом вони підлягали харчовій депривації з вільним доступом до води. Згідно з даними літератури впродовж 10 діб ін'єкцій L-аргініну відбуваються зміни в структурі підшлункової залози [11], зокрема деструкція до 90 % ацинарних клітин, а через 2 міс нормальна панкреатична паренхіма заміщується жировою тканиною, діаметр протоків підшлункової залози зменшується [17]. Тому ми дослідили секреторну активність органів травлення на ранніх та пізніх етапах перебігу хронічного панкреатиту. Базальну шлункову секрецію досліджували в хронічних спробах методом аспірації на 10-ту (n=12) та 63-тю (n=6) доби, а підшлункову та печінкову – в гострих дослідях на 13-ту (n=6) та 68-му (n=6) доби після останнього введення L-аргініну. Шлунковий вміст отримували за допомогою тонкого металевого зонда, через який у шлунок тварин вводили 2 мл дистильованої води і відразу, не виймаючи зонда, відбирали вміст шлунка разом із введеною рідиною [18]. В аспіраті вимірювали концентрації соляної кислоти за допомогою титрування шлункового вмісту 0,01 Н розчином NaOH за наявності індикатора – 0,5%-го спиртового розчину диметиламіноазобензолу; загального білка спектрофотометрично [19]; гексозамінів та вільних амінокислот методом хроматографічного розподілу [20]. Через 3 – 5 діб після проведення аспірації тварин наркотизували уретаном (1 г/кг, внутрішньоочеревино), і після лапаротомії канюлювали проксимальний відділ загальної жовчної протоки однією поліетиленовою канюлею, через яку збирали жовч, а дистальний відділ – іншою канюлею, через яку отримували панкреатичний сік. Упродовж 3 год дослідю одночасно збирали 6 півгодинних порцій жовчі та три 60-хвилинні порції підшлункового соку, враховуючи їх об'єм у мікролітрах. У кожній відібраній пробі жовчі методом тонкошарової хроматографії та за допомогою денситометра ДО-1М визначали концентрації вільних (холева – ХК, хенодезоксихолева – ХДХК та дезоксихолева – ДХК) та кон'югованих (таурохолева – ТХК,

таурохонодезоксихолева – ТХДХК, тауродезоксихолева – ТДХК, глікохолева – ГХК, глікохонодезоксихолева – ГХДХК та глікодезоксихолева – ГДХК) жовчних кислот [21].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 («StatSoft», США), використовуючи критерій t Стьюдента, оскільки вони мали нормальний розподіл при перевірці за тестом Шапіро – Вілка. Статистично значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати наших досліджень показали, що якість шлункового секрету під час перебігу хронічного панкреатиту змінюється. На 10-ту добу після останньої ін'єкції L-аргініну кислотність шлункового вмісту була вдвічі вищою ( $P < 0,05$ ), ніж у контролі (табл.1). Натомість концентрація загального білка зменшилася на 61,7 % ( $P < 0,05$ ). Отже, підвищення кислотності шлункового соку супроводжувалося зменшенням у ньому вмісту білкових компонентів. Шлунковий сік ставав агресивнішим внаслідок збільшення кількості соляної кислоти в ньому.

На 63-тю добу перебігу патології кислотність шлункового вмісту зменшувалася щодо такої на 10-ту добу, наближаючись до контрольних значень (див. табл.1). Проте тенденція до її підвищення щодо контролю зберігалась і через 2 міс перебігу панкреатиту. При цьому концентрація загального білка в секреті на 63-тю добу продовжувала знижуватись і була на 68,2 % меншою, ніж у контролі.

Як на 10-ту, так і на 63-тю добу перебігу хронічного панкреатиту концентрація гексозамінів у шлунковому соку була меншою, ніж у контролі на 23,8 % ( $P < 0,001$ ) і 32,2 % ( $P < 0,001$ ) відповідно (див. табл.1). Це свідчить про пригнічення секреції слизу, який виконує захисну і бар'єрну функції, клітинами слизової оболонки шлунка. Отже, вона

**Таблиця 1. Концентрація окремих складових шлункового вмісту голодних щурів упродовж перебігу експериментального хронічного панкреатиту (M±m)**

Складові шлункового соку	Контроль (n=12)	Панкреатит	
		10-та доба (n=12)	63-тя доба (n=6)
Соляна кислота, ммоль/л	2,09±0,32	4,18±1,04*	2,8±1,13
Загальний білок, мкг/мл	38,69±7,88	14,82±2,5*	12,29±2,74*
Гексозаміни, мг/дл	4,28±0,17	3,26±0,17***	2,9±0,16***
Вільні амінокислоти, мг/дл	4,57±0,07	4,4±0,15	3,91±0,08**

\* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001 щодо контролю.

стає більш вразливою до дії соляної кислоти та інших пошкоджувальних факторів. Наші результати узгоджуються з відомостями про те, що у пацієнтів із хронічним панкреатитом знижується функціональна активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка [1]. Проте у щурів з експериментальним панкреатитом кислотність шлункового вмісту підвищувалася, тоді як у хворих на хронічний панкреатит спостерігався різний рівень секреції соляної кислоти та ферментів. Так, збережена або підвищена функціональна активність паріетальних клітин супроводжувалася секрецією ферментів на рівні контролю, тоді як у пацієнтів із гіпоацидним станом концентрація ферментів у соку була істотно зменшена [1].

Оскільки останнім часом зміни вмісту вільних амінокислот у біорідинах при хронічному панкреатиті пов'язують із розвитком системного запалення та кишкової мальабсорбції, а самі амінокислоти є регуляторами шлункової секреції [22], ми дослідили зміни вмісту вільних амінокислот у шлунковому соку за умов перебігу хронічного панкреатиту. З'ясовано, що їх сумарна концентрація зменшувалася після 2 міс перебігу патології на 14,4 % (P<0,01). Ці результати відповідають клінічним даним [23], згідно з якими індивідуальні концентрації більшості вільних амінокислот, зокрема серину, гістидину, аргініну, треоніну, тирозину, валіну, метіоніну, цистину, лейцину, ізолейцину та аспартату в крові знижувались. Отже, за умов хронічного панкреатиту у шлунковому соку знижується вміст вільних амінокислот, що може впливати

на секрецію його основних компонентів, на стан слизової оболонки шлунка та підшлункової залози.

На 13-ту добу перебігу захворювання об'єм базальної секреції підшлункового соку впродовж 3 год більше ніж утричі перевищував контрольні значення (рис.1), і в сумі за дослід приріст становив 332 % (P<0,01). Такі зміни є логічними, оскільки на 10-ту добу у щурів відмічалася гіперсекреція соляної кислоти (див. табл. 1). Отже, посилення секреції панкреатичного соку може бути пов'язано з ацидифікацією дванадцятипалої кишки, що в свою чергу викликає вивільнення секретину та холецистокініну – стимуляторів зовнішньосекреторної функції підшлункової залози [24]. На 68-му добу перебігу патології об'єм базальної панкреатичної секреції зменшився до 0,5 – 1,0 мкл/год, тобто у тварин спостерігалася екзокринна недостатність підшлункової залози, що відповідає клінічній картині хронічного панкреатиту.

З перебігом хронічного панкреатиту змінювалася і секреторна відповідь печінки щурів (рис.2). Так, на 13-ту добу після індукції патології статистично вірогідно збільшується об'єм секретованої жовчі (рис.2). У перші півгодини дослідження таке збільшення становило 70,0 %, в другі 79,1 %, в треті 77,4 %, в четверті 78,3%, в п'яті 71,1 %, в шості 72,5 % (P<0,001). Усього за 3 год печінка дослідних щурів секретувала на 74,9 % (P<0,001) жовчі більше, ніж контрольних тварин. Літературні дані свідчать, що у хворих на хронічний панкреатит концентрація холецистокініну в плазмі крові значно підвищується, тоді як у

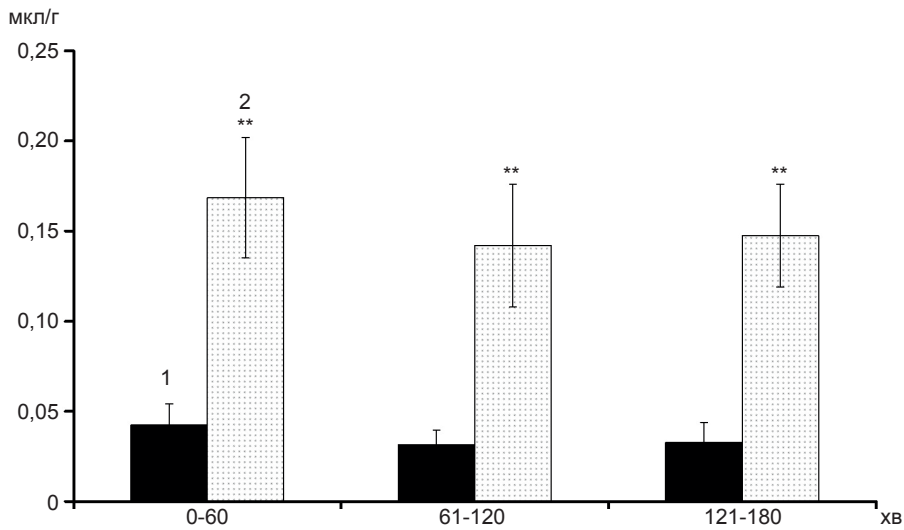


Рис. 1. Базальна секреція підшлункового соку у щурів з хронічним панкреатитом; 1 – контроль (n=6), 2 – панкреатит, 13-та доба (n=6); \*\* P<0,01 щодо контролю

пацієнтів з панкреатичною недостатністю вміст цього гормону знижується [25,26]. Оскільки відомо, що холецистокінін та секретин є стимуляторами не тільки підшлункової секреції, а й секреції жовчі [27,28], підвищення рівня холерезу на 13-ту добу може бути результатом зростання концентрації цих гормонів у сироватці крові. Натомість на 68-му добу на фоні екзокринної недостатності підшлункової залози показники об'ємної

швидкості холесекреції не мали статистично значущих відмінностей від контрольних значень (див. рис.2).

Біохімічний аналіз жовчі показав, що співвідношення жовчних кислот у спектрі також залежало від терміну перебігу хронічного панкреатиту. Так, на 13-ту добу в жовчі щурів упродовж усього дослідження статистично вірогідно зменшувалися концентрації як вільних, так і таурокон'югованих жовчних кислот. При

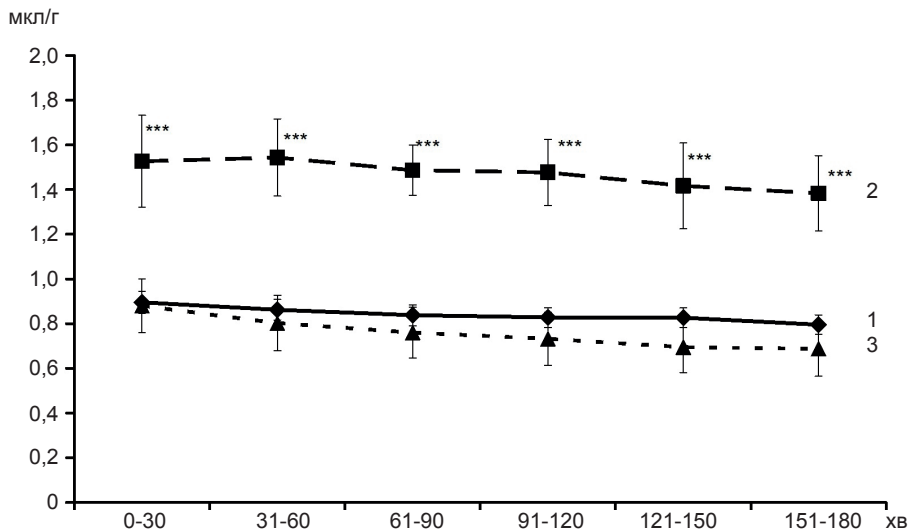


Рис. 2. Секреція жовчі у щурів у різні терміни перебігу хронічного панкреатиту; 1 – контроль, 2 – панкреатит, 13-та доба, 3 – панкреатит, 68-ма доба; \*\*\* P<0,001 щодо контролю

Таблиця 2. Зміни концентрації (мг/дл) жовчних кислот в жовчі щурів у різні терміни перебути хронічного панкреатиту (M±m)

Серія дослідів	Півгодинні проміжки часу	Жовчні кислоти						хенодезоксихолева та дезоксихолева
		таурохолева	таурохенодезоксихолева та тауродезоксихолева	глікохолева	глікохенодезоксихолева та глікодезоксихолева	холева		
Контроль	1	191,8±5,1	88,1±3,7	141,5±4,5	24,8±2,1	19,5±1,84	11,1±1,32	
Панкреатит 13-та доба		155,9±7,4**	53,1±6,7***	165,0±9,2*	37,1±4,6*	12,8±2,08	4,7±0,52*	
Панкреатит 68-ма доба		142,2±6,3***	49,5±5,4***	67,8±6,81***	19,0±0,7	26,5±2,58	14,8±1,11	
Контроль	2	192,0±4,7	89,9±3,7	139,7±5,8	24,0±1,5	19,3±1,67	10,6±1,06	
Панкреатит 13-та доба		155,0±7,8**	54,5±5,6***	166,4±11,4*	38,3±4,8**	13,3±1,37	5,1±0,41*	
Панкреатит 68-ма доба		144,7±7,6***	50,4±6,0***	67,1±6,2***	17,8±0,3*	27,8±2,56*	14,2±1,34	
Контроль	3	190,6±4,6	89,5±4,0	138,6±4,9	23,7±1,8	18,7±1,51	9,9±1,21	
Панкреатит 13-та доба		149,9±7,1**	52,4±3,6***	164,9±11,9*	38,9±4,1**	12,5±1,96	5,2±0,59	
Панкреатит 68-ма доба		140,6±6,8***	48,1±6,1***	64,9±6,9***	17,6±0,2*	27,8±2,27**	14,5±1,58*	
Контроль	4	186,2±4,2	86,7±3,3	135,5±4,7	22,6±1,4	17,5±1,37	9,6±1,02	
Панкреатит 13-та доба		146,9±7,4***	48,5±3,5***	162,3±12,0*	37,1±4,1**	11,4±1,68*	4,6±0,50*	
Панкреатит 68-ма доба		139,9±6,2***	46,8±4,7***	63,7±7,0***	16,6±0,5*	26,2±1,96**	13,7±1,15*	
Контроль	5	179,2±3,6	83,2±3,3	130,8±5,4	21,4±1,2	16,8±1,25	9,1±0,97	
Панкреатит 13-та доба		140,9±6,2***	47,9±3,6***	160,4±13,6*	34,4±3,6**	10,5±1,17*	4,6±0,58*	
Панкреатит 68-ма доба		135,9±6,4***	43,7±4,1***	60,0±6,1***	16,0±0,5*	24,7±1,81**	12,8±1,16*	
Контроль	6	175,2±3,6	81,4±3,1	126,8±6,0	19,9±1,1	16,3±1,07	8,7±0,89	
Панкреатит 13-та доба		135,5±5,6***	47,0±4,8***	157,2±13,5*	33,2±4,2**	10,3±1,05*	4,2±0,58*	
Панкреатит 68-ма доба		133,9±5,5***	43,5±4,3***	58,2±6,3***	15,4±0,4*	24,1±1,62**	12,0±1,28	

\* P&lt;0,05; \*\* P&lt;0,01; \*\*\* P&lt;0,001 щодо контролю

цьому концентрація кон'югованих з гліцином холатів була в усіх півгодинних пробах жовчі значущо більшою, ніж у контролі (табл.2). Оскільки відомо, що кон'югація холанових кислот з таурином відбувається переважно у перипортальній зоні печінкової часточки [29], зменшення вмісту таурохолатів може свідчити про пошкодження функцій гепатоцитів саме цієї зони. До того ж існують дані про те, що функціонування тауринової транспортної системи в перипортальних гепатоцитах визначає інтенсивність кон'югації жовчних кислот з цією амінокислотою [30]. Отже, наші результати можуть свідчити про пригнічення активності транспортерів таурину та зменшення надходження цієї амінокислоти до гепатоцитів на 13-ту добу перебігу хронічного панкреатиту.

Важливе значення для оцінки функціонального стану печінки та якості секретованої жовчі є співвідношення окремих груп жовчних кислот [31]. Співвідношення кон'югованих і вільних холатів – один з по-

казників детоксикаційної, а тригідрокси- та дигідроксихоланових – синтетичної функції печінки. Нами показано, що у щурів на 13-ту добу перебігу хронічного панкреатиту значно зменшується сумарна концентрація вільних жовчних кислот. При цьому вміст кон'югованих холатів також мав тенденцію до зменшення (табл.3) і був вірогідно нижчим від контролю у четвертому півгодинному проміжку часу на 13,6 % ( $P < 0,05$ ). Внаслідок цих змін коефіцієнт кон'югації збільшився (див. табл.3). Проте це не можна розцінювати як покращення детергентних властивостей жовчі, оскільки в ній значно зменшився вміст таурохолатів, котрі мають більшу здатність підтримувати колоїдостійкість жовчі, ніж глікохолати, вміст яких при цьому збільшився (див. табл.2). Окрім того, на 13-ту добу в жовчі щурів значущо зменшилася концентрація дигідроксихоланових жовчних кислот, становлячи в першій пробі  $94,9 \pm 7,15$ , у другій  $97,9 \pm 5,9$ , у третій  $96,5 \pm 3,07$ , у четвертій  $90,2 \pm 2,87$ , у п'ятій  $86,9 \pm 3,63$  і в шостій

Таблиця 3. Зміни коефіцієнта кон'югації у щурів з експериментальним хронічним панкреатитом ( $M \pm m$ )

Показник	Півгодинні проміжки часу	Контроль	Хронічний панкреатит	
			13-та доба	68-ма доба
Сумарна концентрація кон'югованих жовчних кислот, мг/дл	1	446,2±13,2	411,1±14,0	278,5±11,7***
	2	445,7±11,5	414,2±11,2	270,3±18,4***
	3	439,5±14,3	406,1±9,0	271,3±15,2***
	4	431,0±11,3	372,5±29,6*	267,0±12,2***
	5	381,3±28,9	362,0±31,7	246,6±16,0***
	6	405,6±11,8	352,1±32,5	240,2±3,3***
Сумарна концентрація вільних жовчних кислот, мг/дл	1	30,5±2,84	17,5±2,60*	41,3±3,41*
	2	29,9±2,42	18,4±1,78*	42,0±2,94*
	3	28,5±2,40	17,7±2,52*	42,3±3,15**
	4	27,1±2,11	16,1±2,15*	39,9±2,50**
	5	25,9±1,95	15,1±1,73*	37,5±2,37**
	6	25,0±1,74	14,5±1,63**	36,2±2,15**
Коефіцієнт кон'югації	1	14,6	23,5	6,7
	2	14,9	22,5	6,4
	3	15,4	22,9	6,4
	4	15,9	23,1	6,7
	5	14,7	24,0	6,6
	6	16,2	24,3	6,6

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$  щодо контролю

84,5±6,45 мг/дл порівняно з відповідними значеннями у контролі (123,9±4,08, 1124,5±3,72, 123,2±4,51, 118,8±3,56, 113,7±3,6, 112,2±3,48 мг/дл), що може свідчити про пригнічення кислого шляху біосинтезу холатів.

На 68-му добу на фоні незмінного рівня холерезу відзначається значне зростання концентрації вільних жовчних кислот (див. табл.2). Це збільшення було значущим в усіх півгодинних порціях жовчі і в середньому за дослід для ХК становило 46 %, а для суміші ХДХК та ДХК – 39 %. Натомість концентрації кон'югованих з таурином та гліцином як тригідроксильованих (ХК), так і дигідроксильованих (ХДХК та ДХК) холанових кислот були статистично вірогідно меншими відповідних контрольних значень (див. табл.2). Так, зменшення концентрації ТХК у середньому за дослід становило 25 %, ТХДХК і ТДХК – 46 %, ГХК – 53 %, а ГХДХК і ГДХК – 25 %. Окрім того, в жовчі змінилося співвідношення сумарних кон'югованих та сумарних вільних жовчних кислот. У контрольних тварин відсоткове співвідношення кон'юговані/вільні холати становило 92,6:7,4 %, а у щурів з хронічним панкреатитом – 85,4:14,6 %. Такі зміни призвели до зменшення коефіцієнта кон'югації до патологічно низьких значень (див. табл.3). Тобто наші результати можуть свідчити не тільки про зменшення надходження амінокислот до гепатоцитів, а й про пригнічення активності ферменту N-ацетилтрансферази, котрий бере участь у кон'югації жовчних кислот з амінокислотами [32]. До того ж зменшення вмісту в жовчі ди- та тригідроксихолатів вказує на пригнічення не тільки процесів гідроксилювання в гепатоцитах, а й синтетичної та детоксикаційної функцій печінки.

Таким чином, характер секреторної відповіді органів травного тракту залежить від тривалості перебігу хронічного панкреатиту. На 10-ту добу функціональний стан секреторного апарату шлунка щурів із такою патологією характеризується посиленням кислотоутворення, секреторною недостат-

ністю додаткових і поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки, зменшенням вмісту загального білка в шлунковому соку. На 13-ту добу при збільшенні об'ємів панкреатичного та печінкового секретів відбувається перерозподіл у спектрі холатів, який свідчить про погіршення детергентних властивостей жовчі, пригнічення кислого шляху біосинтезу жовчних кислот та кон'югації холанових кислот з таурином. Через 2 міс перебігу патології кислотність шлункового вмісту частково відновлюється, натомість рівень секреції білків та слизу продовжує знижуватися, що супроводжується зменшенням загального пулу вільних амінокислот. На 68-му добу на фоні екзокринної недостатності підшлункової залози в печінці пригнічуються процеси гідроксилювання, а також кон'югації жовчних кислот з амінокислотами, що свідчить про порушення синтетичної та детоксикаційної функцій печінки.

**З.А.Горенко, О.А.Грінченко, С.П.Весельський, В.Н.Бабан**

### **СОСТАВ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА И ЖЕЛЧИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

Особенности секреторных функций желудка и печени крыс изучали при экспериментальном хроническом панкреатите, который моделировали с помощью L-аргинина. Базальную желудочную секрецию исследовали в хронических опытах методом аспирации на 10-е и 63-и сутки, а поджелудочную и печеночную – в острых опытах на 13-е и 68-е сутки после последнего введения L-аргинина. Установлено, что характер секреторного ответа органов пищеварительного тракта зависит от длительности течения панкреатита. На 10-е сутки функциональное состояние секреторного аппарата желудка крыс с хроническим панкреатитом характеризуется усилением кислотообразования и секреторной недостаточностью продуцирующих слизь клеток. На 13-е сутки при увеличении объемов панкреатического и печеночного секретов наблюдается перераспределение в спектре холатов, которое свидетельствует об ухудшении детергентных свойств желчи, угнетении кислого пути биосинтеза холатов и конъюгации холановых кислот с таурином. Через 2 мес патологии общий дефицит аминокислот в желудочном соке коррелирует с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. При этом кислотность желудочного содержимого частично восстанавливается, а уровни секреции белков и



слизи продолжают снижаться. В печени угнетаются процессы гидроксирования и конъюгации желчных кислот с аминокислотами, что свидетельствует о нарушении синтетической и дезинтоксикационной функций железы. Ключевые слова: хронический панкреатит; желудочная секреция; соляная кислота; желчеобразование; желчные кислоты.

**Z.A.Gorenko, O.A.Grinchenko, S.P.Veselsky,  
V.M.Baban**

## **COMPOSITION OF GASTRIC JUICE AND BILE IN RATS AT THE EXPERIMENTAL CHRONIC PANCREATITIS**

Chronic pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas, which is characterized by destruction of pancreatic secretory parenchyma and progressing exocrine and endocrine insufficiency. Usually these patients have complications as cardiovascular, renal, respiratory and liver failure, and various gastric dysfunctions. The data of clinical observations do not reveal fully the functional state of the stomach and liver in chronic pancreatitis also remains an open question about the quality of the gastric juices and bile by this pathology. Therefore our aim was to investigate the secretory functions of the stomach and liver features in rats at the experimental chronic pancreatitis. This pathology modeled using L-arginine. Basal gastric secretion was investigated in chronic experiment by aspiration method for 10th and 63rd days, and pancreas and liver – in acute experiments at 13th and 68th days after the last administration of L-arginine. It was established that the character of the secretory response of the digestive tract depends on the duration of the pathology course. On the 10th day the functional state of the gastric secretory glands in rats with chronic pancreatitis characterized by twice increase of gastric acid production but decrease the level of hexosamines on 23,8% ( $P<0,001$ ) that indicate a increase of gastric content aggressiveness and mucus producing cells secretory insufficiency. In these animals the rate of total protein decreased on 61,7 % ( $P<0,05$ ). On the 13th day observed the increase of pancreatic juice on 332% ( $P<0,01$ ), hepatic secret volume on 74,9% ( $P<0,001$ ) and redistribution in the cholates spectrum: glycocholates level increased but tauro-, free and total dehydroxylated bile acids decreased. These changes suggest deterioration of bile detergent properties, inhibition of acidic pathway of bile acids biosynthesis and conjugation of cholates with taurine. In two months total deficit of amino acids in gastric juice correlated with exocrine pancreatic insufficiency. Herein the acidity of gastric content partially restored, while the level of protein and mucus secretion proceed to decline. Consequently gastric mucosa is more vulnerable. In these rats the rates of free bile acids greatly increased while tauro- and glycocholates significantly decreased. Thus the processes of hydroxylation and conjugation of bile acids with amino acids inhibited suggesting interruption of synthetic and detoxification functions of the

liver. The present work is important for comprehension the pathophysiological aspects of chronic pancreatitis particularly the digestive system functioning features at this pathology. These data could be considered in the appointment of treatment to avoid complications.

Key words: chronic pancreatitis; gastric secretion; hydrochloric acid; bile formation; bile acids.

*Peter Bogach Institute of Physiology Educational and Scientific Centre "Institute of Biology" National Taras Shevchenko University of Kyiv*

## **REFERENCES**

1. Stepanov YuM, Krylova OO, Rudenko AI, Tropko LV, Seitl TM The peculiarities of secretory function and character of microbial contamination of the stomach in various forms of chronic pancreatitis. *Modern Gastroenterol.* 2013; 3(71):33-9. [Ukrainian].
2. Cao M, Li J, Xu J, Feng Y, Lin X, Han T, Chen C. Cannabinoid HU210 protect isolated rat stomach against impairment caused by serum of rats with experimental acute pancreatitis. *PLoS ONE.* 2012 Dec; 7(12): e52921.
3. Kong L, Santiago N, Han TQ, Zhang SD. Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004 Nov 15;10(22):3336-8.
4. Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 28; 12(44):7078-96.
5. Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-Kappa B. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6:474-80.
6. Mayev IV, Kucheryavy YuA. Gastric acid production and chronic pancreatitis: how strong is the mutual relationship? *RJGHC.* 2008; 3:4-14. [Russian].
7. Hegyi P, Raconzay Z, Sari R, God C, Lonovics J, Takacs T, Czako L. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004 July 15; 10(14):2003-9.
8. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006 May; 93(5):518-30.
9. Folch-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells. *J Pathol.* 2007 Mar; 211(4):383-8.
10. Aghdassi AA, Mayerle J, Christochowitz S, Weiss FU, Sandler M, Lerch MM. Animal model for investigating chronic pancreatitis. *Fibrogenesis & tissue repair.* 2011 Dec 1; 4(1):26.
11. Delaney CP, McGeeney KF, Dervan P, Fitzpatrick JM. Pancreatic atrophy: a new model using serial intraperitoneal injections of L-arginine. *Scand J Gastroenterol.* 1993 Dec; 28(12):1086-90.
12. Czako L, Takacs T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during

- experimental acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000 Jun; 27(3):209-16.
13. Takacs T, Czako L, Morschl E, Laszlo F, Tiszlavicz L, Rakonczay Z Jr, Lonovics J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas*. 2002 Oct; 25(3):277-82.
  14. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9(4):401-10.
  15. Elfar M, Gaber LW, Sabek O, Fisher CP, Gaber AO. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease. *Surg Clin North Am*. 2007 Dec; 87(6):1325-40.
  16. Tashiro M, Schäfer C, Yao H, Ernst SA, Williams LA. Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells. *Gut*. 2001 Feb; 49:241-50.
  17. Yamaguchi T, Kihara Y, Taguchi M, Nagashiro Y, Tashiro M, Nakamura H, Otsuki M. Persistent destruction of the basement membrane of the pancreatic duct contributes to progressive acinar atrophy in rats with experimentally induced pancreatitis. *Pancreas* 2005 Nov; 31(4):365-72.
  18. Campbell CA, Gaskin PJ, Darton J, Chiu P, Lee K, McLean PG. Validation of a conscious rat model for the discovery of novel agents that inhibit gastric acid secretion. *Eur J Pharmacol*. 2008 Jul; 589(1-3):260-3.
  19. Kochetov GA. A practical guide to enzymology. Severin S.E., editor. Moscow: Graduate school: 1980. [Russian].
  20. Korobeinikova EM, Mescheryakova GV. Determination of free amino acids in the serum and urine of healthy children. Laboratory case. 1981; 4:221-4. [Russian].
  21. SU 1624322 A1 copyright certificate description No. 4411066/14 IPC G 01 N 33/50. A method for determination of bile acids in biological liquid. Veselsky SP, Lyashchenko PS, Lukyanenko IA. [Russian].
  22. Hrinchenko OA, Ianchuk PI. The pathways of taurine influences on gastric secretion. *Fiziol Zh*. 2010; 56(4):111-20. [Ukrainian].
  23. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Alterations in plasma amino acid levels in chronic pancreatitis. *JOP J Pancreas*. 2011 Jan 5; 12(1):11-8.
  24. Singh J, Salido GM, Camello PJ, Lennard R, Render C, Wisdom D, Pozo MJ, Pariente JA. Interactions between cholecystokinin-octapeptide and secretin in the rat pancreas in vivo and in vitro. *Exp Physiol*. 1992 Jan; 77(1):191-204.
  25. Gielkens HA, Eddes EH, Vecht J, van Oostayen JA, Lamers CB, Maslee AA. Gallbladder motility and cholecystokinin secretion in chronic pancreatitis: relationship with exocrine pancreatic function. *J Hepatol*. 1997 Aug; 27(2):306-12.
  26. Otsuki M. Pathophysiological role of cholecystokinin in humans. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Mar; 15 Suppl: D71-83.
  27. Guerrier M, Attili F, Alpini G, Glaser S. Prolonged administration of secretin to normal rats increases biliary proliferation and secretin-induced ductal secretory activity. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Jun; 3 (3): 118-25.
  28. Reeve JR Jr, Wu V, Keire D, Faull K, Chew P, Solomon TE, Green GM, Coskun T. Differential bile-pancreatic secretory effects of CCK-58 and CCK-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Mar; 286(3):G395-G402.
  29. Ding WG, Tooyama I, Kimura H, Kuriyama K. Immunohistochemical localization of taurine-conjugated bile acids in the liver of mouse, rat, monkey and human. *Adv Exp Med Biol*. 1994; 359:91-8.
  30. Ikeda S, Tachikawa M, Akanuma S, Fujinawa J, Hosoya K. Involvement of  $\gamma$ -aminobutyric acid transporter 2 in the hepatic uptake of taurine in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Aug 1; 303(3):G291-G297.
  31. Vasheka IP, Vesel'skyi SP, Horenko ZA, Hrinchenko OA, Karbovs'ka LS, Makarchuk MIu. The influence of amylin on the bile acid spectrum in rats. *Fiziol Zh*. 2014; 60(3):46-53. [Ukrainian].
  32. Furutani M, Arii S, Higashitsuji H, Mise M, Fukumoto M, Nakano S, Nakayama H, Imamura M, Fujita J. Reduced expression of kan-1 (encoding putative bile acids-CoA-amino acid N-acyltransferase) mRNA in livers of rats after partial hepatectomy and during sepsis. *Biochem J*. 1995 Oct 1; 311(1):203-8.

*Матеріал надійшов  
до редакції 02.12.2014*