

УДК 612.346:612.357.1

З.А. Горенко, О.А. Грінченко, С.П. Весельський

ОСОБЛИВОСТІ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ЖОВЧІ ЩУРІВ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Хронічний панкреатит – запальне захворювання підшлункової залози, якому притаманні прогресуючі зміни морфологічної структури, а також ендокринна і екзокринна недостатність. Метою роботи було дослідити особливості якісного складу жовчі щурів за умов L-аргінінового експериментального хронічного некротичного панкреатиту. Жовчосекреторну функцію печінки вивчали в гострих дослідах на 13-ту та 68-му доби після останнього введення L-аргініну. Встановлено, що характер секреторної відповіді печінки залежить від тривалості перебігу патології. На 13-ту добу спостерігається збільшення об'єму виділеної жовчі, проте концентрація жовчних кислот, фосфоліпідів та вільного холестеролу в ній зменшуються. Натомість концентрації ефірів холестеролу та тригліцеридів зростають. Такі зміни можуть свідчити про дисбаланс основних міцелоутворюючих компонентів жовчі на початку розвитку, або у фазі загострення хронічного панкреатиту. Через два місяці перебігу патології відмічається відновлення рівня холерезу до контрольних показників, однак солюбілізуючі властивості жовчі погіршуються – в ній значно зменшується концентрація жовчних кислот, фосфоліпідів та вільного холестеролу, наслідком чого є також зменшення показника потенційної здатності холестеролу до кристалізації. До того ж на 68-му добу в жовчі щурів значно зростає концентрація ефірів холестеролу, тригліцеридів та вільних жирних кислот, що є одним з показників важкості перебігу хронічного панкреатиту.

Ключові слова: хронічний панкреатит, секреція жовчі, жовчні кислоти, холестерол, фосфоліпіди, тригліцериди, вільні жирні кислоти.

Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій. Хронічний панкреатит є одним з найбільш складних та тяжких захворювань травної системи, якому притаманні прогресуючі та незворотні морфологічні зміни структури підшлункової залози. До таких відносять виникнення вогнищ некрозу з подальшим розвитком між- та внутрішньодолькового фіброзу паренхіми, утворення у панкреатичних протоках білкових преципітатів та формування псевдоцист [8]. На пізніх стадіях хвороби спостерігається прогресуюча втрата екзокринної та ендокринної функцій [6, 15]. Розвиток фіброзу, котрий виникає внаслідок інфільтрації паренхіми нейтрофілами і макрофагами та активації панкреатичних зірчастих клітин, характеризується накопиченням надмірної кількості білків позаклітинного матриксу і є однією з ознак хронічного панкреатиту [7, 26]. Дані джерел літератури свідчать, що реактивні форми кисню, зокрема перекис водню, можуть виконувати функцію вторинних месенджерів в активації шляхів сигнальної трансдукції у зірчастих клітинах [19]. Остаточні патофізіологічні механізми початку та розвитку фіброзу в підшлунковій залозі ще не з'ясовані, проте є повідомлення, що вони схожі на такі в печінці [9].

Вже на початку захворювання внаслідок цитотоксичної дії циркулюючих в крові метаболітів швидко виникають різні за ступенем тяжкості поліорганні порушення, котрі визначають важкість та прогноз перебігу панкреатиту [5, 15]. Розвиток печінкової недостатності при панкреатитах зумовлений тим, що печінка є першим і головним бар'єром 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. Порушення функцій печінки при

гострому та хронічному панкреатитах пов'язані з розвитком глибоких мікроциркуляторних порушень, дегенеративно-дистофічними змінами гепатоцитів та декомпенсацією внутрішніх механізмів детоксикації. В результаті порушення кровообігу, гіпоксії та морфологічних змін страждають жовчоутворювальна, білоксинтезуюча, детоксикаційна та інші функції печінки, що, в свою чергу, погіршує перебіг панкреатиту [11, 16, 23]. Окрім того надлишок вільних радикалів та активних форм кисню порушує прооксидантно-антиоксидантну рівновагу окремих цитохром P450 ферментних систем в гепатоцитах [10].

Для вивчення особливостей секреторної відповіді печінки щурів за умов експериментального хронічного некротичного панкреатиту нами була використана L-аргінінова модель, при котрій спостерігається деструкція до 90% ацинарної тканини, а протоки, судини та острівці Лангерганса не пошкоджуються, тобто не страждає ендокринна функція підшлункової залози [4, 13, 18]. Механізми пошкоджуючої дії аргініну до кінця не з'ясовані, проте данні багатьох експериментальних досліджень свідчать, що провідну роль відіграють вільні форми кисню [12], оксид азоту [27], медіатори запалення [14, 21] та метаболіти арахідонової кислоти [25]. Окрім того у щурів при гострому панкреатиті, викликаному застосуванням аргініну, характерною рисою є пошкодження цитоскелету панкреатичних ацинарних клітин, що супроводжується збільшенням вмісту білків теплового шоку, зокрема HSP27 та HSP70 [28].

Не зважаючи на чисельні експериментальні роботи, а також дані клінічних спостережень щодо функціонального стану печінки при хронічному панкреатиті залишається відкритим питання про якісний склад жовчі та співвідношення в ній жовчних кислот і ліпідних компонентів.

Мета роботи - дослідити особливості якісного складу жовчі щурів в різні терміни перебігу експериментального хронічного некротичного панкреатиту.

Методика

З метою створення експериментальної моделі хронічного панкреатиту самцям білих нелінійних щурів вихідною масою 190-200 г внутрішньоочеревинно вводили L-аргінін (Sigma, USA), розчинений у фізіологічному розчині, за наступною схемою: 1 доба – в дозі 5 г/кг; 4, 7, 10 доба – в дозі 2,5 г/кг маси тіла [13]. Контрольним тваринам (n=12) у зазначені вище терміни інтраперитонеально вводили відповідні об'єми фізіологічного розчину. Жовчосекреторну функцію печінки досліджували в гострих спробах на 13-ту (n=6) та 68-му (n=6) доби після останнього введення L-аргініну. Щури знаходилися на звичайному харчовому раціоні віварію, а за 18-24 год перед дослідом вони підлягали харчовій депривації з вільним доступом до води. Тварин анестезували уретаном (1 г/кг, внутрішньоочеревинно), і після лапаротомії канюлювали загальну жовчну протоку поліетиленовою канюлюю, через яку збирали печінковий секрет. Впродовж трьох годин досліду отримували 6 півгодинних порцій жовчі, враховуючи її об'єм у мікролітрах. В кожній відібраній пробі жовчі методом тонкошарової хроматографії та за допомогою денситометра ДО-1М визначали концентрації жовчних кислот [1] та ліпідних компонентів жовчі [3].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA), 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

Як показали результати наших досліджень з перебігом хронічного панкреатиту у часі змінювалась і секреторна відповідь печінки щурів. Так, на 13-ту добу після індукції хронічного панкреатиту спостерігається статистично вірогідне збільшення об'єму секретованої жовчі впродовж всього дослідження (рис.1). В першому півгодинному проміжку часу таке збільшення становило 70,0% ($p < 0,001$), в другому 79,1% ($p < 0,001$), в третьому 77,4% ($p < 0,001$), в четвертому 78,3% ($p < 0,001$), в п'ятому 71,1% ($p < 0,001$), в шостому 72,5% ($p < 0,001$). Всього за три години спроби печінка щурів секретувала на 74,9% ($p < 0,001$) жовчі більше, ніж у контрольних тварин. Таке підвищення рівня холерезу може бути викликане зростанням концентрації в крові холецистокініну, яке за даними клінічних спостережень відмічається у хворих при загостреннях хронічного панкреатиту [24]. Окрім того у гіперсекреції жовчі можуть бути задіяні і центральні механізми. Так дані джерел літератури свідчать, що L-аргінін посилює активність автономної нервової системи та збільшує вміст в плазмі нейротрансмітерів, зокрема норепінефрину та серотоніну, котрі здійснюють модулюючий вплив на секреторну активність печінки [20]. Натомість на 68-му добу перебігу патології показники об'ємної швидкості холесекреції не мали статистично значущих відмінностей від контрольних значень (рис.1). Такі зміни також є цілком логічними, оскільки згідно даних літератури у пацієнтів з екзокринною недостатністю, котра виникає на пізніх стадіях хронічного панкреатиту, концентрація холецистокініну в плазмі нижча, ніж у здорових людей [17, 24].

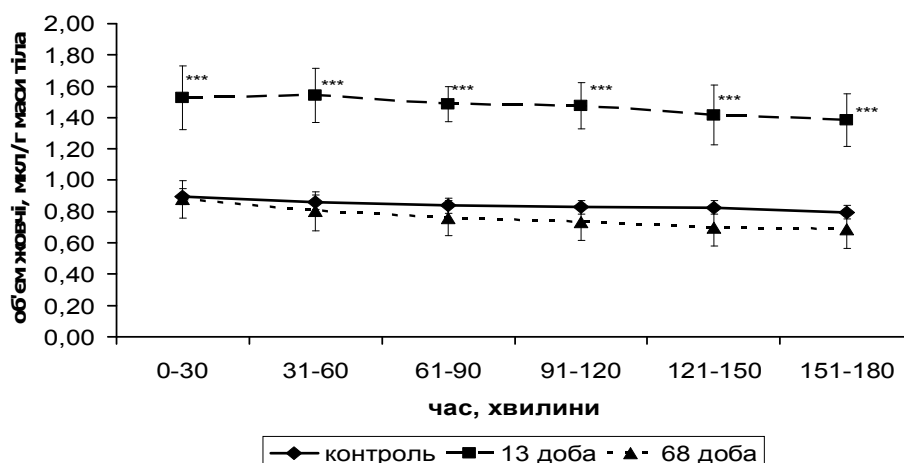


Рис. 1. Динаміка секретії жовчі у щурів в різні терміни перебігу хронічного панкреатиту ($M \pm m$); ***- $p < 0,001$.

Біохімічний аналіз жовчі показав, що на 13-ту добу на фоні підвищення рівня холерезу спостерігається зменшення концентрації як сумарних жовчних кислот, так і вільного холестеролу (табл.1). Впродовж всього дослідження це зменшення для сумарних холатів становило 9-10% ($p < 0,05$). Натомість концентрація вільного холестеролу зменшилась в перші 30 хв на 20,4% ($p < 0,05$), в другі на 23,4% ($p < 0,05$), в треті на 26,0% ($p < 0,01$), в четверті на 29,6% ($p < 0,01$), в п'яті на 30,3% ($p < 0,01$) і в шості на 31,0% ($p < 0,01$). Такі зміни призвели до збільшення значень холато-холестеролового коефіцієнта (табл.1). На 68-му добу після останньої ін'єкції L-аргініну в усіх досліджуваних пробах жовчі відмічається статистично вірогідне зниження концентрації сумарних жовчних кислот – на 32-33% ($p < 0,001$) (табл.1). При цьому концентрація вільного холестеролу також була меншою за контрольні значення в першому півгодинному проміжку часу на 27,4% ($p < 0,01$), в другому на 27,1% ($p < 0,01$), в третьому на 28,9% ($p < 0,01$), в четвертому на 25,3% ($p < 0,05$), в п'ятому на 28,3%

($p < 0,01$) і в шостому на 27,6% ($p < 0,01$). Таке непропорційне зменшення концентрацій холанових кислот і вільного холестеролу призвели до зменшення значень показника потенційної здатності холестеролу до кристалізації (табл.1), що свідчить про погіршення солюбілізуючих властивостей жовчі та збільшення її літогенності.

Таблиця 1

Зміни холато-холестеролового коефіцієнта в різні терміни перебігу хронічного панкреатиту ($M \pm m$)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Серія дослідів		
		Контроль	Хронічний панкреатит 13 доба	Хронічний панкреатит 68 доба
Концентрація сумарних жовчних кислот, (мг/дл)	1	476,7±11,3	428,6±12,3*	319,8±10,1***
	2	475,6±9,9	432,6±9,6*	321,8±12,5***
	3	471,0±11,1	423,8±6,6*	313,7±14,7***
	4	458,1±9,9	410,8±7,5*	306,8±11,7***
	5	440,6±10,1	398,7±11,0	293,0±10,2***
	6	430,5±10,7	387,4±12,1	287,1±7,93***
Концентрація вільного холестеролу, (мг/дл)	1	27,0±1,31	21,5±0,60*	19,6±1,86**
	2	27,3±1,18	20,9±0,90*	19,9±2,14**
	3	27,7±1,19	20,5±1,30**	19,7±2,21**
	4	25,7±1,17	18,1±0,61**	19,2±2,31*
	5	25,1±1,11	17,5±0,57**	18,0±1,83**
	6	23,9±1,13	16,5±0,30**	17,3±1,75**
Холато-холестероловий коефіцієнт	1	17,6	19,9	16,3
	2	17,4	20,7	16,2
	3	17,0	20,7	15,9
	4	17,8	22,7	16,0
	5	17,6	22,8	16,3
	6	18,0	23,5	16,6

Примітка: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Наші результати показали, що як на 13-ту, так і на 68-му добу перебігу хронічного панкреатиту істотно посилюється секреція з жовчю ефірів холестеролу (табл.2). Так на 13-ту добу приріст становив в першій пробі 42,9% ($p < 0,05$), в другій 55,9% ($p < 0,05$), в третій 52% ($p < 0,05$), в четвертій 61,2% ($p < 0,01$), в п'ятій 59,9% ($p < 0,05$) і в шостій 75,9% ($p < 0,01$). З перебігом патології в часі посилення секреції етерифікованого холестеролу зберігається. Так на 68-му добу концентрація ефірів холестеролу перевищувала таку у контрольних тварин в першому півгодинному проміжку часу на 70,2% ($p < 0,01$), в другому на 93,4% ($p < 0,001$), в третьому на 86,5% ($p < 0,001$), в четвертому на 78,9% ($p < 0,001$), в п'ятому на 101,8% ($p < 0,001$) і в шостому на 88,7% ($p < 0,01$). Такі зміни є цілком логічними, оскільки відомо, що при пригніченні синтезу холестеролу або конверсії його у жовчні кислоти в гепатоцитах зростає пул етерифікованого холестеролу [31].

Окрім того в досліджувані нами терміни перебігу хронічного панкреатиту в жовчі шурів значущо зменшилась концентрація фосфоліпідів (табл.2). Так на 13-ту добу зменшення становило в перші 30 хв спостереження 15,8% ($p > 0,05$), в другі 21,6% ($p < 0,05$), в треті 23,2% ($p < 0,05$), в четверті 23,7% ($p < 0,05$), в п'яті 23,6% ($p < 0,05$) і в шості 24,8% ($p < 0,05$). На 68-му добу відмічалось більш істотне пригнічення секреції

фосфоліпідів з жовчю: в першому півгодинному проміжку часу на 29,4% ($p<0,01$) в другому на 30,1% ($p<0,01$), в третьому на 31,6% ($p<0,01$), в четвертому на 33,7%, в п'ятому на 32% ($p<0,01$) і в шостому на 32,1% ($p<0,01$). Оскільки при цьому концентрація сумарних жовчних кислот також зменшується (табл.1), загалом такі зміни свідчать про погіршення співвідношення основних міцелоутворюючих компонентів жовчі, а отже зменшення її колоїдності.

Таблиця 2

Зміни концентрації біліарних ліпідів у щурів з експериментальним хронічним панкреатитом ($M\pm m$)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Серія дослідів		
		Контроль	Хронічний панкреатит 13 доба	Хронічний панкреатит 68 доба
Ефіри холестеролу (мг/дл)	1	2,38±0,21	3,40±0,40*	4,05±0,46**
	2	2,29±0,18	3,57±0,47*	4,43±0,46***
	3	2,52±0,24	3,83±0,45*	4,70±0,39***
	4	2,42±0,17	3,90±0,32**	4,33±0,37***
	5	2,27±0,24	3,63±0,35*	4,58±0,50***
	6	2,12±0,21	3,73±0,44**	4,00±0,47**
Фосфоліпіди, (мг/дл)	1	68,8±3,46	57,9±2,72	48,6±4,26**
	2	69,1±3,27	54,2±2,78*	48,3±5,36**
	3	69,4±3,36	53,3±1,37*	47,5±5,75**
	4	67,1±3,34	51,2±1,56*	44,5±6,39**
	5	64,7±3,31	49,4±1,58*	44,0±5,92**
	6	63,3±3,33	47,6±1,59*	43,0±5,34**
Тригліцериди, (мг/дл)	1	1,71±0,15	2,67±0,43*	3,28±0,30***
	2	1,82±0,15	2,93±0,49*	3,70±0,51***
	3	1,90±0,21	3,30±0,53*	1,90±0,14***
	4	1,78±0,17	3,03±0,55*	3,30±0,11***
	5	1,69±0,15	2,83±0,49*	3,13±0,13***
	6	1,56±0,16	2,80±0,66*	2,95±0,10***
Вільні жирні кислоти, (мг/дл)	1	15,7±0,96	15,1±1,17	20,9±0,97**
	2	16,3±1,17	16,2±0,83	21,6±0,71*
	3	16,9±1,36	17,0±0,79	20,3±1,34
	4	16,2±0,92	16,9±0,64	20,3±0,86*
	5	15,8±0,78	15,5±0,52	19,6±1,40*
	6	15,1±1,24	14,6±0,52	19,5±1,03

Примітка: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,001$.

Дані джерел літератури свідчать, що однією з ознак панкреатиту є гіперліпідемія, котра виникає переважно за рахунок збільшення вмісту в плазмі тригліцеридів та вільних жирних кислот [22, 29, 30]. Як показали результати наших досліджень з перебігом патології у часі в жовчі щурів поступово зростає концентрація тригліцеридів (табл.2). Так на 13-ту добу збільшення становило в першій пробі жовчі 56,1% ($p<0,05$), в другій 61 % ($p<0,05$), в третій 73,7% ($p<0,05$), в четвертій 70,2% ($p<0,05$), в п'ятій 67,5% ($p<0,05$) і в шостій 79,5% ($p<0,05$). Через два місяці концентрація тригліцеридів перевищувала контрольні показники в першому 30-хв проміжку часу на 91,8%

($p < 0,001$), в другому на 10,3% ($p < 0,001$), в третьому на 83,2% ($p < 0,001$), в четвертому на 85,4% ($p < 0,001$), в п'ятому на 85,2% ($p < 0,001$) і в шостому на 89,1% ($p < 0,001$). До того ж ще одним підтвердженням важкості перебігу хронічного панкреатиту є збільшення концентрації вільних жирних кислот в жовчі, котре спостерігається на 68-му добу (табл.2): в перші 30 хв на 33,1% ($p < 0,01$), в другі на 32,5% ($p < 0,05$), в треті на 20,1% ($p > 0,05$), в четверті на 25,3% ($p < 0,05$), в п'яті на 24,1% ($p < 0,05$) та в шості на 29,1% ($p > 0,05$). Оскільки для індукції хронічного панкреатиту ми використовували аргінінову модель, котра викликає некроз ацинарної тканини та заміщення її жировою, отримані нами результати узгоджуються з даними джерел літератури про пошкоджуючу дію вільних жирних кислот, котрі, поєднуючись з кальцієм, утворюють елементи жирового некрозу в підшлунковій залозі, заочеревинному просторі та очеревині [2]. Окрім того, вільні жирні кислоти в підвищених концентраціях можуть пригнічувати зв'язувальну здатність альбуміну, самоагрегуватись у міцелярні структури з детергентними властивостями, і руйнувати тромбоцити та ендотелій судин. В результаті ішемічного пошкодження панкреатичної паренхіми рН оточуючого середовища знижується, що, в свою чергу, посилює токсичність вільних жирних кислот [32].

Висновки

Отже результати наших досліджень свідчать, що характер секреторної відповіді печінки щурів залежить від терміну перебігу експериментального хронічного некротичного панкреатиту. На 13-ту добу на фоні підвищення рівня холерезу спостерігається пригнічення секреції холатів, вільного холестеролу та фосфоліпідів, натомість посилюється виділення ефірів холестеролу та тригліцеридів, що може свідчити про дисбаланс основних міцелоутворюючих компонентів жовчі. На 68-му добу при незмінній інтенсивності жовчовиділення непропорційне зменшення концентрацій холанових кислот, вільного холестеролу та фосфоліпідів призвели до зменшення значень показника потенційної здатності холестеролу до кристалізації, що свідчить про погіршення солюбілізуючих властивостей жовчі та збільшення її літогенності. Окрім того посилення секреції тригліцеридів і вільних жирних кислот, котре завжди спостерігається при стеатореї, є ще одним підтвердженням важкості перебігу хронічного панкреатиту.

Література

1. А.с. 1624322 СССР, МБИ G 01 N 33/50 Способ определения желчных кислот в биологической жидкости / С.П.Весельский, П.С.Лященко, И.А.Лукьяненко (СССР); - № 4411066/14; заявл. 25.01.1988; опубл.30.01.1991, Бюл.№ 4.
2. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит / Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Конькова М.В. /Донецк, 2008. – 352 с.
3. Патент 33564 А Україна, МПК А 61В 5/14. Спосіб підготовки проб біоридин для визначення вмісту речовин ліпідної природи / Весельський С.П., Лященко П.С., Костенко С.І., Горенко З.А., Куровська Л.Ф.; заявник та власник патенту Київський університет імені Тараса Шевченка - № 99031324; заявл.11.03.99; опубл.15.02.2001, Бюл.№ 1.
4. Aghdassi A.A. Animal model for investigating chronic pancreatitis / Aghdassi A.A., Mayerle J., Christochowitz S. [et al.] // Fibrogenesis & tissue repair. – 2011. – Vol.4(1). – P.26.
5. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / Al Mofleh I.A. // World. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.14(5). – P.675-684.
6. Angelopoulos N. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis / Angelopoulos N., Dervenis C., Goula A. [et al.] // Pancreatol. – 2005. - № 5. – P.122-131.
7. Apte M.V. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / Apte M.V., Haber P.S., Darby S.J. [et al.] // Gut. – 1999. – V.44. – P.534-541.
8. Ashizawa N. The morphological changes of exocrine pancreas in chronic pancreatitis / Ashizawa N., Nigaki M., Hamamoto N. [et al.] // Histol. Histopatol. – 1999. – V.14. – P.539-552.
9. Bedossa P. Liver extracellular matrix in health and disease / Bedossa P., Paradis V. // J. Pathol. – 2003. – Vol.200. – P.504-515.

10. Braganza J.M. Lipid-peroxidation (free-radicaloxidation) products in bile from patients with pancreatic disease / Braganza J.M., Wickens D.G., Cawood P., Dormandy T.L. // *Lancet*. – 1983. – Vol.322. – P.375-379.
11. Cuthbertson C.M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / Cuthbertson C.M., Christophi C. // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93(5). – P.518-530.
12. Czako L. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis / Czako L., Takacs T., Varga I.S. [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol.27(3). – P.209-216.
13. Delaney C.P. Pancreatic atrophy: a new model using serial intra-peritoneal injections of L-arginine / Delaney C.P., McGeeney K.F., Dervan P., Fitzpatrick J.M. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol.28(12). – P.1086-1090.
14. Elfar M. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease / Elfar M., Gaber L.W., Sabek O. [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol.87(6). – P.1325-1340.
15. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / Etemad B., Whitcomb D.C. // *Gastroenterology*. – 2001. – V. 120. – P.682-707.
16. Folch-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells / Folch-Puy E. // *J. Pathol.* – 2007. – Vol.211(4). – P.383-388.
17. Gielkens H.A. Gallbladder motility and cholecystokinin secretion in chronic pancreatitis: relationship with exocrine pancreatic function / Gielkens H.A., Eddes E.H., Vecht J. [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol.27(2). – P.306-312.
18. Hegyi P. L-arginine-induced experimental pancreatitis / Hegyi P., Raconzay Z., Sari R. [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.10(14). – P.2003-2009.
19. Kikuta K. Hydrogen peroxide activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in pancreatic stellate cells / Kikuta K., Masamune A., Satoh M. [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol.291. – P.11-20.
20. Lechin F. Arginine-induced pancreatitis: involvement of the autonomic nervous system? / Lechin F., van der Dijs B. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2008. – Vol.294. – P.G1450-G1451.
21. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / Makhija R., Kingsnorth A.N. // *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol.9(4). – P.401-410.
22. Mukherjee R. Mitochondrial injury in pancreatitis / Mukherjee R., Criddle D.N., Gukovskaya A. [et al.] // *Cell. Calcium*. – 2008. – Vol.44. – P.14-23.
23. Murr M.M. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-Kappa B. / Murr M.M., Yang J., Fier A. [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2002. – Vol.6. – P.474-480.
24. Otsuki M. Pathophysiological role of cholecystokinin in humans / Otsuki M. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000 Mar; 15 Suppl: D71-83.
25. Reding T. A selective COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis / Reding T., Bimmler D., Sun L.K. [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol.55. – P.1165-1173.
26. Shek F.W. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implication for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / Shek F.W., Benyon R.C., Walker F.M. [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol.160. – P.1787-1798.
27. Takacs T. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis / Takacs T., Czako L., Morschl E. [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol.25(3) – P.277-282.
28. Tashiro M. Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells / Tashiro M., Schäfer C., Yao H., Ernst S.A., Williams L.A. // *Gut*. – 2001. – Vol.49. – P.241-250.
29. Toskes P.P. Hyperlipidemic pancreatitis / Toskes P.P. // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol.19. – P.783-791.
30. Tsuang W. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management / Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.104(4). – P.984-991.
31. Turley S.D. Regulation of biliary cholesterol output in the rat: dissociation from the rate of hepatic cholesteryl ester pool, and the hepatic uptake of chylomicron cholesterol / S.D.Turley, J.M.Dietschy // *J. Lipid Res.* – 1979. – V.20. – P.923-934.
32. Yang F. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signaling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice / Yang F., Wang Y., Sternfeld L. [et al.] // *Acta Physiol. (Oxf)*. – 2009. – Vol.195. – P.13-28.

Аннотация. Горенко З.А., Гринченко О.А., Весельский С.П. Особенности качественного состава желчи крыс в разные сроки течения экспериментального хронического некротического панкреатита. Хронический панкреатит – воспалительное заболевание поджелудочной железы, которому присущи прогрессирующие изменения ее морфологической структуры, а также эндокринная и экзокринная недостаточности. Целью работы было исследовать особенности качественного состава желчи крыс при L-аргининовом экспериментальном хроническом некротическом панкреатите. Желчсекреторную функцию печени изучали в острых опытах на 13 и 68 сутки после последнего введения L-аргинина. Установлено, что характер секреторного ответа печени зависит от длительности течения патологии. На 13 сутки наблюдается увеличение объема отделяемой желчи, при этом концентрация желчных кислот, фосфолипидов и свободного холестерина в ней уменьшаются. Концентрации же эфиров холестерина и триглицеридов, напротив, возрастают. Такие изменения могут свидетельствовать о дисбалансе основных мицеллообразующих компонентов желчи в начале развития или в фазе обострения хронического панкреатита. Через два месяца течения патологии отмечается восстановление уровня холереза до контрольных показателей, однако солюбилизирующие свойства желчи ухудшаются – в ней значительно уменьшается концентрация желчных кислот, фосфолипидов и свободного холестерина, следствием чего есть также уменьшение показателя потенциальной способности холестерина к кристаллизации. К тому же на 68 сутки в желчи крыс значительно возрастает концентрация эфиров холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот, что является одним из показателей тяжести течения хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, секреция желчи, желчные кислоты, холестерол, фосфолипиды, триглицериды, свободные жирные кислоты.

Summary. Gorenko Z.A., Grinchenko O.A., Veselsky S.P. Features of the qualitative composition of the bile of rats at different times during the experimental chronic necrotizing pancreatitis. Chronic pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas, characterized by progressive changes in the morphological structure, as well as endocrine and exocrine insufficiency. The aim was to investigate the features of the quality of the bile of rats at L-arginine experimental chronic necrotizing pancreatitis. Bile secretion liver function was studied in acute experiments on 13th and 68th days after the last administration of L-arginine. It was established that the nature of the secretory response of the liver depends on the duration of the pathology progress. On the 13th day, the volume of selected bile increased, but the concentration of bile acids, phospholipids and free cholesterol reduced. Instead, the concentration of cholesterol esters and triglycerides increased. Such changes may indicate an imbalance basic micelle-forming components of bile in the early development or exacerbation of chronic pancreatitis. Two months course of pathology observed recovery of cholepoiesis to control values, but solubilizing properties of bile deteriorating – the concentration of bile acids, phospholipids and free cholesterol significantly reduced, resulting decrease in the potential capacity to cholesterol crystallization. Also on the 68th day in the bile of rats significantly increased the concentration of cholesterol esters, triglycerides and free fatty acids, which is one indicator of the severity of chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, bile secretion, bile acids, cholesterol, cholesterol esters, triglycerides, free fatty acids.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Одержано редакцією 16.01.2015
Прийнято до публікації 05.02.2015