

УДК 612.35:612.36:612.015.81

## ЗМІНИ ЖОВЧНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЖОВЧІ ПРИ ДІЇ ЕТАНОЛУ ЗА УМОВ БЛОКАДИ ОПІОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ НАЛОКСОНОМ

Картіфузова Ж.В., Решетнік Є.М., Бондзик О.В., Весельський С.П., Макарчук М.Ю.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Надійшла до редакції 15.12.2008

При дослідженні жовчосекреторної функції у щурів з моделлю підгострого алкогольного ураження печінки в умовах гострої спроби та за допомогою хроматографічного визначення жовчнокислотного складу жовчі показано, що неспецифічний блокатор опіоїдних рецепторів налоксон не усуває ефекти етанолу щодо вмісту холатів у жовчі. Хоча, сам налоксон виявляє стимулюючий вплив на кон'югацію вільних жовчних кислот з таурином і гліцином, збільшуючи концентрацію таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот у жовчі.

**Ключові слова:** жовчні кислоти, опіоїдні рецептори, алкогольні ураження печінки.

### ВСТУП

Жовчосекреторна функція печінки регулюється багатьма факторами, серед яких значна роль належить регуляторним сполукам пептидної природи [1, 2]. Ключовим моментом у реалізації впливу регуляторного пептиду на ефекторну систему є його зв'язування з відповідними клітинними рецепторами. Для гепатоцитів і холангіоцитів характерна експресія значної кількості рецепторів регуляторних пептидів через які здійснюється їх дія на різноманітні метаболічні процеси, що складають основу жовчоутворення [2, 3]. Серед ендогенних сполук, що регулюють жовчосекреторну функцію печінки, відзначаються й опіоїдні пептиди: ендогенні пентапептиди енкефаліни та їх синтетичні аналоги, зокрема високоспецифічні агоністи відповідних опіоїдних рецепторів [4, 5, 6, 7, 8]. Слід відзначити також, що опіоїдні пептиди можуть впливати на перебіг різних патологічних процесів в організмі, зокрема, і в органах гепатобіліарної системи, відіграючи роль як адаптивних, так і патогенних факторів [9, 10, 11, 12, 13].

Ефекти опіоїдних пептидів на функціональний стан печінки реалізуються через їх взаємодію з відповідними опіоїдними рецепторами, що мають як центральну, так і периферичну локалізацію [5, 6, 7, 11, 12, 14]. Описано кілька типів опіоїдних рецепторів:  $\mu$  - (мю-) рецептори,  $\delta$  - (дельта-) рецептори,  $\kappa$  - (каппа-) рецептори,  $\sigma$  - (сигма-) рецептори,  $\epsilon$  - (епсилон-) рецептори. [15, 16, 17]. Різноманіття типів та підтипів опіоїдних рецепторів може бути частковим поясненням поліфункціональності опіоїдних пептидів. Наприклад,

бета-ендорфін та морфін — стимулятори мю-рецепторів, і їх характерні ефекти наступні: збудження, ейфорія, знеболення. Вони можуть активувати також дельта-рецептори, але основні стимулятори останніх — це мет- та лей-енкефаліни [18]. Існують два підтипи мю-рецепторів — мю<sub>1</sub>, та мю<sub>2</sub>. Рецептори підтипу мю<sub>1</sub>, ймовірно, опосередковують анальгетичний ефект опіоїдів. Блокада мю<sub>2</sub>-рецепторів усуває розлади дихання та інші симптоми отруєння опіоїдами та опіоїдного абстинентного синдрому. Каппа-рецептори активуються іншими ендогенними опіоїдами (наприклад, дерморфіном). Є речовини (зокрема, пентазоцин), які одночасно стимулюють каппа-рецептори та спричиняють слабку блокуючу дію на мю-рецептори. Активація каппа-рецепторів — це, мабуть, один із механізмів психотоміметичної дії опіоїдів, яку спостерігають при зловживанні синтетичними стимуляторами каппа-рецепторів та при їх передозуванні [18, 19].

Відзначається також участь опіоїдних рецепторів, локалізованих як у нервовій системі, так і в тканині печінки, в реалізації ефектів енкефалінів на таку вісцеральну функцію, як секреція жовчі [5, 6]. Крім того виявлені ефекти щодо холесекреції лігандів опіоїдних рецепторів не пептидної природи. Так, змішаний агоніст-антагоніст опіоїдних рецепторів стадол, який є агоністом стосовно каппа-рецепторів, не впливаючи на об'єм виділеної жовчі змінює її склад [6]. Експериментально доводиться роль опіоїдних рецепторів (переважно дельта-типу) у дії опіоїдів на холесекрецію при їх внутрішньо-мозковому введенні [14].

Опіюїдні рецептори належать до сімейства G-білок зв'язуючих рецепторів [20, 21]. Вони є інтегральними мембранними білками, які мають 3 екстрацеллюлярних і 3 інтрацеллюлярних ланцюга і 7 разів пронизують цитоплазматичну мембрану. Утворення ліганд-рецепторного комплексу викликає конформаційну перебудову і активацію пов'язаних з рецептором спеціалізованих мембранних білків-посередників (G-білків). Біохімічні механізми функціонування опіюїдних рецепторів виявляють вплив утвореної ліганд-рецепторної системи на обмін внутрішньоклітинних месенджерів – цАМФ, інозитолфосфату, діацилгліцеролу та іонів  $Ca^{2+}$ , що визначає безпосередні фізіологічні ефекти [20, 21, 22].

Серед численних ефектів опіюїдних пептидів і їх рецепторів відзначають їх причетність до патогенезу алкоголізму [20, 21, 23]. Так, одноразове введення ззовні етанолу та утворення з нього ацетальдегіду різко підвищує рівень морфіноподібних сполук у крові, мозку, лікворі. Антагоністи опіюїдних рецепторів конкурують з ендogenousними опіюїдними пептидами за зв'язування з рецепторами. Антагоністи заміщують опіюїдні пептиди, змінюючи їх ефекти. Налоксон, який є неспецифічним блокаторм опіюїдних рецепторів і має високу спорідненість до  $\mu_1$  та  $\mu_2$ -рецепторів та низьку – до  $\delta$  та  $\kappa$ -рецепторів, зменшує у людини викликану етанолом інтоксикацію, але не усуває її цілком [24]. За умов різноманітних дослідів налоксон та налтрексон знижують ефекти алкоголю у щурів та мавп [25, 26]. У 1994р. офіційним рішенням FDA налтрексон був рекомендований як препарат проти алкоголізму [27].

Враховуючи, що алкогольна хвороба печінки, її патогенез та можливі лікувальні заходи відносяться до числа найбільш актуальних проблем гепатології [1], важливим є вивчення жовчосекреторної функції при блокуванні опіюїдних рецепторів в умовах контрольованого змодельованого алкогольного ураження печінки.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди проведені на білих щурах (самцях) масою 180-230 г. Моделювання експериментального підгострого алкогольного ураження печінки щурів здійснювали за методикою [28]. Впродовж 7 діб контрольна група тварин (n=8) отримувала 7 мл/кг маси тіла тварини  $H_2O$  внутрішньошлунково та фізіологічний розчин у вигляді ін'єкцій внутрішньочеревно. Інша група тварин (n=8) отримувала етанол (40%) у дозі 7 мл/кг внутрішньошлунково та фізіологічний розчин внутрішньочеревно. Неспецифічний блокатор опіюїдних рецепторів налоксон у дозі 100 мкг/кг вводився тваринам окремої групи внутрішньочеревно разом з внутрішньошлунковим

введенням  $H_2O$  у дозі 7 мл/кг (n=8). Ще одна група щурів отримувала налоксон у дозі 100 мкг/кг внутрішньочеревно та етанол (40%) у дозі 7 мл/кг внутрішньошлунково (n=9).

Визначення об'ємної швидкості секреції жовчі проводили у гострих спробах (для наркотизації тварин використовували тіопентал натрію у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини внутрішньочеревно). Інтенсивність секреції жовчі визначали кожні 10 хвилин впродовж 1,5 годин досліду. За одиницю, що характеризує секреторну функцію печінки, вважали середню об'ємну швидкість секреції жовчі, яку розраховували за об'ємом жовчі (мкл), що секретувалася протягом 1 хв по відношенню до 1 г печінки.

В отриманих у гострих спробах півгодинних пробах жовчі проводили визначення концентрації жовчних кислот за допомогою тонкошарової хроматографічної методики удосконаленої в нашій лабораторії [29]. Використаний у дослідженні метод визначення жовчних кислот дозволив виявити у жовчі щурів вільну холевую кислоту та її окремі тауро- і глікокон'югати, а у суміші три фракції дезоксихоланових кислот: таурохено-дезоксихолеву і тауродезоксихолеву, глікохено-дезоксихолеву і глікодезоксихолеву, хенодезокси-холеву і дезоксихолеву відповідно. Чутливість методу складала 0,25-0,35 мкг жовчної кислоти в пробі.

Експериментальні дані були оброблені за допомогою пакету програм STATISTICA 5.0 (фірма Stat Soft, USA) з використанням критеріїв Ст'юдента і Мана-Уїтні при нормальному і ненормальному розподілі даних, відповідно. Вірогідними вважалися відмінності між даними при  $p < 0,05$  [30].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Об'ємна швидкість секреції жовчі у щурів, на яких не діяли ніякими чинниками, коливалась протягом 1,5 годин досліджень в середньому в межах 1,18–1,28 мкл/г печінки·хв (рис 1).

Об'ємна швидкість секреції жовчі алкоголізованих тварин значимо не змінювалась у порівнянні з контролем і становила в середньому 1,14–1,29 мкл/г печінки·хв (рис 1). Блокування опіюїдних рецепторів налоксоном статистично вірогідно не змінювало секрецію жовчі, в тому числі й у алкоголізованих тварин у порівнянні з контролем (рис 1).

Слід відзначити, що об'єм виділеного печінкою секрету є інтегративним показником її функціонування, який не відображає можливих змін власне складу жовчі, що виникають за різних умов. Однак, саме вміст у жовчі її компонентів, їх співвідношення визначають її властивості та є

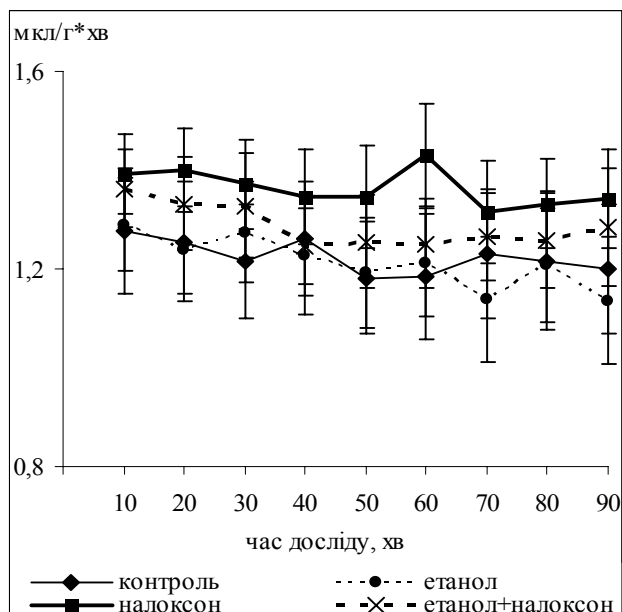


Рис. 1. Об'ємна швидкість секреції жовчі алкоголізованих тварин

більш чутливими до дії різних регуляторних, патогенних і лікувальних факторів. За відсутності значних змін об'єму виділеної під час гострої спроби жовчі, за умов попереднього навантаження тварин застосованими речовинами, можливими є істотні зміни хімічного складу секрету. Попередньо виявлені нами зміни жовчнокислотного й ліпідного складу жовчі під впливом опіодних пептидів за різних станів організму тварин можуть бути пов'язані зі зміною внутрішньоклітинних метаболічних процесів у гепатоцитах, котрі лежать в основі жовчоутворення [31]. Можна припустити, що це торкається, як перебігу процесів активного вилучення жовчних кислот з синусоїдальної крові, їхньої біотрансформації і кон'югації з таурином та гліцином та гідроксилювання, так і внутрішньоклітинного транспорту чи активного перенесення через каналікулярну мембрану зі зміною їх концентрації у первинних жовчних протоках, оскільки саме зазначені процеси складають основу формування жовчі [1, 32].

В контрольних дослідах концентрація жовчних кислот у пробах жовчі не змінюється впродовж усієї гострої спроби (таблиця 1).

Етанол пригнічує секрецію як кон'югованих, так і вільних жовчних кислот. Впродовж усього дослідження зниженою виявляються концентрації у пробах жовчі таурохолевої кислоти на 37-39,4% ( $p < 0,001$ ), таурохенодезоксихолевої й тауродезоксихолевої – на 35,7-44,6% ( $p < 0,01$ ), глікохолевої – на 59-65,3% ( $p < 0,01$ ), глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої – на 59-63,7% ( $p < 0,05$ ), холевої кислоти – на 18,5-36,9% ( $p < 0,01$ ) (таблиця 1). Вміст хенодезоксихолевої і дезоксихолевої в останній третій пробі жовчі

менший від контрольних значень на 36,9% ( $p < 0,05$ ) (таблиця 1).

При курсовому введенні налоксону у дозі 100 мкг на кг маси тіла тварини виявлено, що за таких умов наприкінці гострої спроби зростає концентрація таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот у жовчі щурів (таблиця 1). Такі зміни концентрації кон'югованих жовчних кислот співпадають зі зниженням вмісту відповідних вільних жовчних кислот: холевої та хенодезоксихолевої і дезоксихолевої у третій півгодинній пробі жовчі (таблиця 1). Так, якщо при дії налоксону концентрація тригідроксихоланових таурохолевої і глікохолевої кислот становила, відповідно,  $203,24 \pm 6,53$  мг% і  $173,20 \pm 5,68$  мг%, то у контрольній групі цей показник дорівнював  $160,15 \pm 2,44$  мг% і  $138,93 \pm 3,90$  мг%. Це може свідчити про посилення процесів кон'югації вказаних жовчних кислот з таурином і гліцином наприкінці гострої спроби за умов попереднього тижневого навантаження організму тварин блокатором опіодних рецепторів. Кон'югація жовчних кислот є заключним етапом їх біосинтезу [1, 2, 33]. У більшості савців і, зокрема, у щурів близько 90% жовчних кислот жовчі знаходяться у кон'югованому з таурином або гліцином стані. Таурин та гліцин взаємодіють з КоА-ефіром відповідної жовчної кислоти. Реакція каталізується мікросомальною КоА-лігазою жовчних кислот, цитозольною N-ацетилтрансферазою із витратою енергії та в присутності НАД, АМФ,  $Mg^{2+}$ , КоА [33]. Можемо припустити, що збільшення концентрації таурокон'югатів і глікокон'югатів жовчних кислот у жовчі тварин після курсового введення блокатора опіодних рецепторів налоксону пов'язане зі зміною активності відповідних ферментних систем гепатоцитів. Отже, певною мірою ефекти налоксону й етанолу на вміст у жовчі холатів виявляються протилежними: етанол має холестатичну дію, тоді як налоксон навіть посилює порівняно з контролем процеси кон'югації вільних жовчних кислот у гепатоцитах.

При тижневому введенні налоксону щурам з модельованим підгострим алкогольним ураженням печінки концентрація всіх досліджуваних фракцій жовчних кислот у жовчі знижується щодо контролю та наближається до значень таких отриманих у групі тварин, яким вводився впродовж тижня лише етанол (таблиця 1). Хоча, слід відзначити, що зменшення концентрації практично всіх холатів у жовчі щурів виявляється не настільки глибоким, як при дії самого етанолу.

Жовчні кислоти є специфічними компонентами жовчі, що значною мірою визначають її секрецію та надходження до неї інших численних компонентів.

Жовчні кислоти, як осмотично активні речовини, створюють і підтримують осмотичний градієнт між кров'ю і жовчю, завдяки якому відбувається надходження води у жовчні каналікули, а отже і секреція жовчі. Жовчні кислоти також є основними ендogenous регуляторами жовчосекреторних процесів, метаболічної активності гепатоцитів. За фізіологічних концентрацій вони виявляють жовчогінну активність. Саме ці специфічні

компоненти жовчі в ході ентерогепатичного колообігу регулюють процеси власного біосинтезу за принципом зворотного зв'язку, впливаючи на експресію генів відповідних ферментів та їхню активність [1, 2, 32]. Відповідно, впливаючи на синтез і транспорт холатів можна істотно змінити жовчосекреторну функцію печінки та її функціональний стан в цілому.

Таблиця 1

Концентрація жовчних кислот у жовчі щурів при дії етанолу за умов блокади опіоїдних рецепторів налоксоном (M±m, мг%), n=16

Жовчна кислота	№ проби	Контроль	Етанол	Налоксон	Етанол+налоксон
таурохолева кислота	1	173,80±2,61	<i>113,20*</i> <i>87,9 115,6</i>	170,98±4,89	102,00±1,53***
	2	165,58±2,68	104,53±2,37** *	182,40±6,29	87,30±1,87***
	3	160,15±2,44	100,78±12,82* *	203,24±6,53** *	100,30±2,88***
таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти	1	105,75±4,79	61,50±5,77***	93,03±4,20	79,30±10,07
	2	97,5 97,3 103,1	64,55±4,63*	96,98±2,58	66,60±2,88**
	3	94,00±3,21	59,43±9,40*	111,52±3,87**	74,37±3,65**
глікохолева кислота	1	153,55±3,73	64,73±7,88***	149,88±4,67	77,52±13,35**
	2	144,95±2,26	50,55±5,45***	161,85±5,93	80,77±3,96***
	3	138,93±3,90	50,03±15,97**	173,20±5,68**	81,92±5,11***
глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кислоти	1	35,08±2,58	13,78±2,75***	30,73±2,43	16,93±2,69***
	2	32,90±3,47	13,68±2,97**	33,07±2,62	13,67±2,46***
	3	33,05±2,48	14,60±4,50**	35,53±1,55	12,80±2,56***
холева кислота	1	13,70±1,32	7,53±0,41**	16,72±1,26	8,92±0,74**
	2	13,88±2,08	7,03±0,41**	13,83±1,40	7,27±0,37***
	3	13,63±2,67	6,05±0,78***	10,48±1,20*	6,88±0,46***
хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	1	7,85±0,67	4,70±0,59**	9,32±0,94	6,77±0,46
	2	7,70±1,37	4,38±0,31**	7,50±0,72	5,70±0,32***
	3	7,68±1,56	3,25±0,42*	5,58±0,57*	5,67±0,33**

Примітки: \*\*\*- p<0,001, \*\*- p<0,01, \* - p<0,05 щодо контролю; курсивом позначено медіану й мінімальне та максимальне значення для вибірок з ненормальним розподілом.

Етанол, як свідчать отримані нами результати досліджень, виявляє пригнічуючий вплив на процеси синтезу, біотрансформації і транспорту жовчних кислот, що може бути одним з провідних факторів у розвитку етаноліндукованих захворювань печінки. Підтвердженням такого припущення може бути той факт, що практично всі типи алкогольної хвороби печінки супроводжуються більш чи менш вираженим каналіцевим холестазом [1].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, щоденне внутрішньочеревне введення неспецифічного блокатора опіоїдних рецепторів налоксону впродовж тижня щурам із моделлю падагострого алкогольного ураження

печінки не усуває викликаних етанолом змін якісних властивостей жовчі за її жовчнокислотним складом. Хоча, сам блокатор виявляє протилежний до пригнічуючої дії етанолу стимулюючий вплив на кон'югацію вільних три- і дигідроксихоланових жовчних кислот, збільшуючи концентрацію таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот у жовчі.

## Література

1. Шерлок Ш., Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М. ГОЭТАР – МЕД, 2002. – 864с.

2. *Boyer J.L., Nathanson M.H., Bile formation //Schiff's diseases of the liver /ed. E.R. Schiff, M.F. Sorrell, W.C. Maddrey. – Philadelphia, 1999. – P.119-14.*
3. *Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. -V.218, №3. – P.877-881.*
4. *Масюк Т.В., Весельський С.П., Масюк А.І. Секреторна функція печінки при дії енкефалінів // Фізіологічний журнал – К, 1995 – Т.41. №3-4 – С.3-8.*
5. *Медведев М.А., Рудин І.В., Гараєва А.Ф. Роль опиоїдних рецепторів печені в регуляції желчеотделения // Бюллетень експериментальної біології і медицини. – 2006. – Т.142, № 11. – С.494-496.*
6. *Решетнік Є.М., Філінська О.М., Рибальченко Т.В. Фізіологічні та молекулярні механізми ефектів енкефалінів // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2004. – Випуск 9 (62) – С. 57-81.*
7. *Рудин І. В., Медведев М. А. Значение дельта- и мю-опиатных рецепторов в модуляции литогенных свойств желчи // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 1996. – Том 1, № 2. – С. 76-77.*
8. *Рудин І.В., Медведев М.А. Опиоїдні пептиди модулюють секрецію основних детермінант желчеотока // Бюллетень експериментальної біології і медицини. – 1997. – Т.123, № 5. – С.498-500.*
9. *Львов С.П., Горбунова Т.Ф., Абаєва Е.М. Действие гипотермии и даларгина на перекисное окисление липидов в тканях крыс // Вопросы медицинской химии. – 1993. – Т.39, № 3. – С.21-24.*
10. *Bergasa N.V., Sabol S.L., Young III W.S., Kleiner D.E., Jones E.A. Cholestasis is associated with preproenkephalin mRNA expression in the adult rat liver // Am. J. Physiol. – 1995. – V.268. – P.G346-G354*
11. *Bergasa N.V. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis // Clin Liver Dis. 2003. – Vol.7. – P.879-900.*
12. *Bergasa N.V. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. // Clin Liver Dis. 2008. – Vol.12. – P.219-234.*
13. *Yamanouchi K., Yanaga K., Okudaira S. et al. [D-Ala2, D-Leu5] enkephalin (DADLE) protects liver against ischemia-reperfusion injury in the rat // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 114, №1. – P.72-77.*
14. *Bergasa N.V., Zhou J., Ravi J., Shi Q. The opioid peptide analog D-Ala2-Met-enkephalinamide decreases bile flow by a central mechanisms // Peptides. – 1999. – Vol. 20. – P. 979-986.*
15. *Dhawan B.N., Cesselin F., Raghuriz R. et al Classification of opioid receptors // Pharmacological Reviews. – 1996. – Vol.48, №4. – P.567-592.*
16. *Pasternak G.W. Multiple opiate receptors: deja vu all over again // Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 47. – №.1. – P. 312-323.*
17. *Von Zastrow M. Opioid receptor regulation // Neuromolecular Med. – 2004. – Vol. 5, №1. – P. 51-58.*
18. *Edwards L., Ring C., France C. R., McIntyre D., Martin U. Effects of opioid blockade on nociceptive flexion reflex thresholds and nociceptive responding in hypertensive and normotensive individuals. // International Journal of Psychophysiology. - 2008. – Vol.69. – P. 96-100.*
19. *Terenius L. From opiate pharmacology to opioid peptide physiology // Ups Journal Med Sci. – 2000. – Vol.105 (1). – P. 1-15.*
20. *Панченко Л.Ф., Терещина Н.Н., Гуревич К.Г. Опиоїдні рецептори в патогенезі наркоманії // Нейрохімія. – 2002. – Т.19, №1. – С. 26-32.*
21. *Авакян А.Э., Ткачук В.А. Структурная и функциональная организации систем передачи сигнала через рецепторы, сопряженные с G-белками // Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова. – 2003 – Т.89, №2.- С. 219 – 235.*
22. *Vaccarino A.L., Kastin A. J. Endogenous opiates: 2000 // Peptides. – 2001. – Vol. 22, N 14. – P.2257-2328.*
23. *Marzioni M., Svegliati Baroni G, Alpini G, Benedetti A Endogenous opioid peptides and chronic liver disease: From bedside to bench // Journal of Hepatology. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 583-586.*
24. *Holter S.M. Effects of opiate antagonist treatment on the alcohol deprivation effect in long-term ethanol-experienced rats // Psychopharmacology. – 1999. – Vol.145, №4. – P.360-369.*
25. *Johnson B. A., Nassima Ait-Daoud Medications to treat alcoholism // Alcohol Research and Health. – 1999. – Vol.23, №2. – P. 99-105.*
26. *Froehlich J.C., Li T.K. Opioid involvement in alcohol drinking // Alcohol and Alcoholism. – 1999. – Vol. 36, №2. – P. 152-165.*
27. *Volpicelli J. R., Watson N. T., Sherman C. E. Effect of naltrexone on alcohol “high” in alcoholics // American Journal of Psychiatry. – 1995. – №4. – P.613-615.*
28. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротектарной активности новых лекарственных средств / С.М. Дрогозов, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ України, 1994. – 46с.*
29. *Патент 99031324, Україна, МБН А61В5/14. Спосіб підготовки проб біоридин для визначення вмісту речовин ліпідної природи: Пат. 9901324 Україна, МБН А61В5/14/ С.П.Весельський, П.С.Лященко, С.І.Костенко, З.А.Горенко, Л.Ф.Куровська – № 33564А; Заявл. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001; Бюл. №1.*
30. *Стентон Гланц. Медико-біологічна статистика. – М.: Практика, 1999. – 459с.*
31. *Картіфузова Ж.В., Решетнік Є.М., Бондзик О.В., Весельський С.П., Макаручук М.Ю. Вплив опіоїдних пептидів на холерез у щурів з підгострим алкогольним ураженням печінки // Фізика живого. – 2008. – Т.16, №1. – С.120-127.*
32. *Zsembery A., Thalhammer T., Graf J. Bile formation: a concerted action of membrane transporters in hepatocytes and cholangiocytes // News Physiol. Sci – 2000. – Vol. 15, February. – P.6-11.*
33. *Marschall H.U., Matern H., Sjovall J., Matern S. Conjugation of bile acids // Bile acids – Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research / Edited by H. From. – Dordrecht / Boston / London. – 1995. – P.13 – 22.*

---

## ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛЧНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАЛОКСОНОМ

Картифузова Ж.В., Решетник Е.Н., Бондзык Е.В., Весельский С.П., Макаrchук Н.Е.

При исследовании желчсекреторной функции у крыс с моделью подострого алкогольного поражения печени в условиях острого опыта и с помощью хроматографического определения желчнокислотного состава желчи показано, что неспецифический блокатор опиоидных рецепторов налоксон не устраняет эффекты этанола на содержание холатов в желчи. Хотя, сам налоксон оказывает стимулирующее влияние на конъюгацию свободных желчных кислот с таурином и глицином, увеличивая концентрацию в желчи таурохолевой, таурохенодезоксихолевой, тауродезоксихолевой и гликохолевой кислот.

**Ключевые слова:** желчные кислоты, опиоидные рецепторы, алкогольное поражение печени.

## THE BILE ACIDS CONTENT OF THE BILE UNDER THE ETHANOL ACTION IN NALOXONE OPIOID RECEPTORS BLOCADE

Kartifuzova Zh.V., Reshetnik E.M., Bondzyk O.V., Veselsky S.P., Makarchuk M.U.

In acute experiments on the thiopental anesthetized rats with cannulated common bile duct and with silica thin-layer chromatography use it was show that nonspecific opioid receptors blocker naloxone don't change ethanol influence on bile acids content in alcohol liver damage in rats. But naloxone alone have stimulate effect on conjugation of bile acids with taurine and glycyne. Naloxone alone increases bile taurocholate, taurochenodeoxycholate, taurodeoxycholate and glicocholate concentration.

**Key words:** bile acids, opioid receptors, alcohol liver damage.

---