

DOI: 10.21802/artm.2025.4.36.22
УДК 616.37-002-092.9:616.36-002-092.9

ПЕЧІНКОВО-ПАНКРЕАТИЧНИЙ СИНДРОМ У РАННІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Е.О. Кіндратів¹, І.Б. Кремінська², Н.Л. Заяць³

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії,
м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патофізіології,
м. Івано-Франківськ, Україна

³Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізіології,
м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-3894-8484, Scopus ID: 57225206973, e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-6735-3922, Scopus ID: 58295674400, e-mail: 41207@ukr.net

ORCID ID: 0009-0007-8980-2390, e-mail: Zayats_Na@ifnmu.edu.ua

Резюме. Гострий панкреатит (ГП) є тяжким запальним захворюванням підшлункової залози, яке часто ускладнюється системною запальною реакцією та ураженням інших органів. Для дослідження патогенезу захворювання, зокрема на ранніх стадіях, широко застосовуються експериментальні моделі. Метою нашого дослідження було оцінити динаміку біохімічних показників і характер залучення печінки на ранніх етапах розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів.

ГП моделювали у самців щурів лінії Wistar (n=40) шляхом дворазового внутрішньочеревного введення L-аргініну в загальній дозі 500 мг/100 г. Відбір крові проводили через 12, 24, 48 та 72 години після моделювання. Досліджували активність α -амілази та ліпази, показники цитолізу гепатоцитів, рівні глюкози, ліпідів, білка та білірубину. Для порівняння використовувалась контрольна група (n=20) та група інтактних тварин (n=20). Статистичну обробку виконували у програмі SPSS, рівень значущості – $p < 0,05$.

Починаючи з 12-ї години після моделювання, спостерігалось поступове достовірне зростання активності α -амілази та ліпази, з максимумом на 72-й годині. Одночасно з цим зростали показники цитолізу гепатоцитів, що вказує на раннє залучення печінки. Виявлено гіперглікемію, гіперліпідемію та зниження загального білка. Рівні загального і непрямого білірубину також зростали протягом експерименту.

Модель гострого панкреатиту, індукована L-аргініном, супроводжується прогресуючими змінами біохімічних показників, які відображають uszkodження як підшлункової залози, так і печінки з перших годин розвитку процесу. Результати підтверджують доцільність раннього біохімічного моніторингу та обґрунтовують включення гепатопротекторних препаратів у комплексну терапію гострого панкреатиту.

Ключові слова: гострий панкреатит, L-аргінін, амілаза, печінкові ферменти, експериментальна модель, щури, біохімічні маркери.

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) залишається актуальною проблемою сучасної гастроентерології та інтенсивної терапії, демонструючи зростання частоти, тяжкості перебігу та рівня летальності при деструктивних формах [1, 2]. Хоча основний патоморфологічний процес при ГП локалізується в підшлунковій залозі, клінічний досвід і численні дослідження свідчать про поліорганний характер уражень, що виникають унаслідок системної запальної відповіді [3, 4]. Одним із органів, які беруть активну участь у патогенезі та ретрагованні на ГП, є печінка – центральна ланка у процесах метаболізму, детоксикації та імунної регуляції [5].

Взаємозв'язок між підшлунковою залозою і печінкою обумовлений як анатомо-фізіологічними особливостями, так і тісною функціональною взаємодією. У низці клінічних спостережень встановлено, що печінкова дисфункція може бути як фоном для тяжкого перебігу панкреатиту, так і наслідком системного впливу ферментемії, цитокинового шторму та ендотоксикозу, які супроводжують ГП [6-8].

Печінка відіграє ключову роль у системній запальній відповіді, зокрема шляхом продукції гострофазових білків, активації купферівських клітин та

метаболізму про- і протизапальних медіаторів. За умов гострого панкреатиту, надмірне надходження до печінки активованих ферментів, бактеріальних компонентів та продуктів перекисного окиснення ліпідів через порталну систему спричиняє гепатоцелюлярне uszkodження, холестази, мікроциркуляторні порушення та розвиток цитолітичного синдрому [9].

Експериментальні моделі доводять, що вже на ранніх етапах гострого панкреатиту виявляються морфофункціональні зміни в печінковій тканині – від гідропічної дистрофії до некрозу гепатоцитів і порушення мікроваскулярного кровотоку [10]. Ці зміни можуть клінічно маніфестувати підвищенням рівнів трансаміназ, білірубину, порушенням коагулопатичних параметрів, що ускладнює перебіг основного захворювання та підвищує ризик розвитку поліорганної недостатності.

Вивчення гепатобіліарної реакції в умовах гострого панкреатиту має важливе значення не лише для розуміння патогенетичних механізмів ураження, але й для оптимізації підходів до моніторингу, прогнозування ускладнень та розробки терапевтичних стратегій. Зокрема, ідентифікація маркерів раннього

печінкового ураження в умовах ГП дозволяє своєчасно коригувати інтенсивну терапію, запобігати прогресуванню до печінкової дисфункції та мультиорганного ураження.

Метою нашого експериментального дослідження є вивчення функціональних змін печінки на тлі індукованого ГП шляхом аналізу раних проявів гепатобілярної дисфункції.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідній роботі було використано 80 лабораторних самців білих щурів породи Вістар з масою тіла в межах 180–220 г. Тварини перебували у стандартних умовах віварію з вільним доступом до питної води та повноцінного раціону. Для цілей експерименту щурів було поділено на три окремі групи. Перша, інтактна група ($n = 20$), слугувала біологічним контролем і не зазнавала жодних впливів. Другу, контрольну групу ($n = 20$), становили тварини, яким вводили внутрішньоочеревинно стерильний фізіологічний розчин у дозуванні 1 мл на кожні 100 г маси тіла. Третю групу ($n = 40$) сформували тварини, у яких моделювали патологічний стан, що відповідає гострому панкреатиту. Його моделювали шляхом дворазового введення у черевну порожнину 20 % розчину L-аргініну в загальній дозі 500 мг/100 г маси тіла, з часовим інтервалом між ін'єкціями в 60 хв. Зразки крові для подальшого біохімічного аналізу відбирали через 12, 24, 48 і 72 години після першого введення амінокислоти. Визначали рівень α -амілази, ліпази, АЛТ, АСТ, кислоти

фосфатази (КФ), білірубину загального та непрямого, глюкози, загального білка за допомогою стандартних діагностиків на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BS 3000M (SINNOWA medical science & technology Co., LTD, Китай). Анестезію здійснювали за допомогою натрію тіопенталу в дозі 60 мг/кг. Дослідження було організоване з дотриманням етичних принципів відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин та чинного законодавства України. Після завершення експерименту всі тварини були піддані евтаназії згідно з етичними стандартами.

Усі експериментальні дані були представлені у вигляді середнього значення \pm стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Перевірку нормальності розподілу здійснювали за критерієм Шапіро–Вілка. Для оцінки статистично значущих відмінностей між групами використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-хок аналізом із використанням поправки Бонферроні для множинних порівнянь. Рівень статистичної значущості вважався достовірним при $p < 0,05$. Усі розрахунки проводили з використанням програмного забезпечення SPSS v.26.0 (IBM Corp., США).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час експерименту було досліджено динаміку змін біохімічних показників сироватки крові щурів на різних етапах розвитку ГП – через 12, 24, 48 та 72 години після моделювання захворювання (Табл. 1). Достовірної різниці між показниками інтактної та контрольної груп виявлено не було.

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників сироватки крові лабораторних щурів при моделюванні гострого панкреатиту

Показник	Контроль	12 год	24 год	48 год	72 год
α -амілаза, ОД/л	1462 \pm 77	2120 \pm 95*	3685 \pm 325***	5200 \pm 210***	5525 \pm 295***
Ліпаза, мккат/л	858.0 \pm 49.2	1290.0 \pm 61.2*	1704.0 \pm 78.6*	2232.0 \pm 87.6***	2736.0 \pm 99.0***
АЛТ, мкмоль/кг·год	0.50 \pm 0.03	1.14 \pm 0.06**	1.86 \pm 0.08***	2.45 \pm 0.09***	2.96 \pm 0.10***
АСТ, мкмоль/кг·год	0.62 \pm 0.03	1.32 \pm 0.07**	2.06 \pm 0.08***	2.58 \pm 0.10***	2.84 \pm 0.12***
Кисла фосфатаза, ОД/л	10.80 \pm 0.64	20.10 \pm 1.02*	31.50 \pm 1.28***	39.80 \pm 1.52***	44.60 \pm 1.65***
Білірубін загальний, мкмоль/л	11.00 \pm 0.51	15.30 \pm 0.74*	17.40 \pm 0.82**	19.80 \pm 0.89***	21.10 \pm 0.96***
Білірубін непрямий, мкмоль/л	1.90 \pm 0.09	4.80 \pm 0.28*	5.70 \pm 0.34**	6.40 \pm 0.36***	7.10 \pm 0.39***
Глюкоза, ммоль/л	6.20 \pm 0.38	8.70 \pm 0.54*	9.60 \pm 0.62**	10.70 \pm 0.67***	11.30 \pm 0.71***
Білок загальний, г/л	79.70 \pm 2.30	67.20 \pm 1.85*	62.10 \pm 1.72**	58.30 \pm 1.68***	52.90 \pm 1.60***

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – порівняно з контрольною групою.

Встановлено, що вже через 12 годин після індукції ГП в експериментальних тварин фіксувалося достовірне підвищення активності ферментів α -амілази та ліпази порівняно з контрольною групою, що вказує на ранній запуск ферментемії. Зі збільшенням тривалості патологічного процесу ці показники продовжували зростати, досягаючи максимальних значень на 72-й годині експерименту.

Паралельно з цим, у тварин поступово підвищувалися рівні печінкових трансаміназ, що свідчить про залучення гепатоцитів до патологічного процесу. Відповідні зміни також простежувалися у рівнях КФ, які демонстрували статистично достовірне зростання у динаміці.

Метаболічні показники також зазнавали змін: спостерігалось зростання концентрації глюкози в крові, яка досягала пікових значень на 72-й годині. Загальний білок демонстрував зворотну динаміку – відзначалося його поступове зниження на всіх етапах спостереження, що узгоджується з розвитком гіпопротеїнемії. Рівень загального та непрямого білірубину також наростав у часі, відображаючи прогресуюче залучення печінки до патологічного процесу.

Отримані результати свідчать про те, що при експериментальному ГП вже на ранніх етапах відбуваються виражені зміни біохімічних показників, які відображають не лише ушкодження підшлункової залози, але й залучення печінки до патологічного

процесу. Спостерігалось достовірне підвищення активності α -амілази та ліпази в плазмі крові, зростання рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), КФ, білірубину та порушення білково-ліпідного обміну. Найбільш інтенсивні порушення фіксувалися на 72 -й годині після індукції.

Ураження печінки при ГП має мультифакторну природу, що підтверджується як результатами нашого дослідження, так і даними попередніх публікацій. Зокрема, Wang та ін. описують роль печінки як мішені для прозапальних цитокінів, ферментів та ендотоксинемії, що виникають при тяжкому ГП [11]. Активація купферівських клітин, надмірне надходження до печінки продуктів перекисного окиснення ліпідів і бактеріальних компонентів через порталну систему сприяє розвитку гепатоцелюлярної деструкції та холестази.

Особливу увагу привертає зміна активності трансаміназ, яка відображає ушкодження гепатоцитів. Згідно з даними Zhou та ін. [12] підвищення АЛТ і АСТ при ГП асоціюється з тяжкістю перебігу та високим ризиком поліорганної недостатності. Власні дані узгоджуються з цими спостереженнями: максимальні значення трансаміназ і білірубину відзначалися в період найбільш вираженої ферментемії, що свідчить про синхронізацію патологічного процесу в підшлунковій залозі та печінці.

У клінічному аспекті ці дані мають практичне значення. Як показано у дослідженні Huang та ін. [8], пацієнти з коморбідною патологією гепатобіліарної системи, зокрема неалкогольною жировою хворобою печінки, мають гірший прогноз при ГП. Таким чином, своєчасне виявлення ознак печінкової дисфункції в умовах панкреатиту має не лише діагностичне, але й прогностичне значення.

Загалом, наше дослідження підтверджує, що печінка активно залучається в патогенез гострого панкреатиту вже на ранніх етапах захворювання, її ураження відіграє важливу роль у розвитку системної запальної відповіді. Це підкреслює необхідність моніторингу функціонального стану печінки у хворих із панкреатитом та доцільність інтеграції гепатопротекторних стратегій у комплексну інтенсивну терапію.

Висновки. Отримані результати підтверджують, що печінка бере активну участь у патологічному процесі при гострому панкреатиті вже на ранніх етапах його розвитку. В умовах експериментальної моделі гострого панкреатиту спостерігалось достовірне підвищення біохімічних маркерів гепатоцелюлярного ушкодження, порушення білкового та ліпідного обміну. Ці зміни супроводжувалися високою активністю панкреатичних ферментів і зростанням показників системного запалення, що свідчить про взаємозалежність уражень підшлункової залози та печінки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Hu JX, Zhao CF, Wang SL, Tu XY, Huang WB, Chen JN, Xie Y, Chen CR. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(37):5268-5291. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i37.5268>

2. Feshovets NM, Pyptyuk OV. Comparative characteristics of the informativeness of the LAL test and procalcitonin in the diagnosis of infectious complications in acute alcoholic pancreatitis. *Art of Medicine.* 2024; 3(31):162-8. Available from: <https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.162>
3. Cherkasova V, Zaiats L. Changes of Prooxidant-Antioxidant Systems in Experimental Acute Pancreatitis. *Galician med. j.* 2017; 24(3). Available from: <https://doi.org/10.21802/gmj.2017.3.13>
4. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2):354. <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>
5. Gan C, Yuan Y, Shen H, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10:33. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>
6. Ploska A, Targońska-Stepniak B. Serum gamma-glutamyl transferase as a predictor of acute pancreatitis severity: A retrospective study. *PLoS One.* 2024; 19(3):e0300890. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300890>
7. Ali A, Singh RK, Malik MA, et al. Chronic liver disease exacerbates outcomes in acute pancreatitis: a population-based study. *Sci Rep.* 2024; 14(1):1234. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66710-w>
8. Huang W, Lu Y, Zhang R, Hu J, Zhang Z, Wang L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01347-1>
9. Liu W, Du JJ, Li ZH, Zhang XY, Zuo HD. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms. *World J Clin Cases.* 2021; 9(34):10418-10429. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i34.10418>
10. Chen H, Li F, Sun JB, Hu YJ. Hepatic histopathologic changes in rats with severe acute pancreatitis and the therapeutic effect of ulinastatin. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(29):4874-4882. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i29.4874>
11. Wang Y, Liu W, Liu X, Sheng M, Pei Y, Lei R, Zhang S, Tao R. Role of liver in modulating the release of inflammatory cytokines involved in lung and multiple organ dysfunction in severe acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys.* 2015; 71(2):765-776. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0261-5>
12. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R. Acute pancreatitis-related hepatic injury: Pathophysiology and therapeutic interventions. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(5):457-472. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i5.457>

UDC 616.37-002-092.9:616.36-002-092.9

**HEPATO-PANCREATIC SYNDROME IN THE
EARLY DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL
PANCREATITIS**E.O. Kindrativ¹, I.B. Kreminska², N.L. Zaiats³¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of pathological anatomy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*²*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of pathological physiology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*³*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of normal physiology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0002-3894-8484,

Scopus ID: 57225206973,

e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-6735-3922,

Scopus ID: 58295674400,

e-mail: 41207@ukr.net

ORCID ID: 0009-0007-8980-2390,

e-mail: Zayats_Na@ifnmu.edu.ua

Abstract. Acute pancreatitis (AP) is a severe inflammatory disease of the pancreas that often progresses with systemic complications and multi-organ involvement. Although the primary pathological process originates in the pancreas, clinical and experimental evidence demonstrates that the liver is one of the first extra-pancreatic organs affected during AP. Hepatic dysfunction may act both as a predisposing factor for worse outcomes and as a secondary target of systemic inflammatory response, enzymatic aggression, and endotoxemia. The liver plays a central role in metabolism, detoxification, and immunoregulation, and its early involvement can exacerbate systemic inflammation, contributing to multi-organ failure. Experimental models of AP, particularly those induced by L-arginine, provide valuable insight into the early pathophysiological interplay between the pancreas and liver, allowing characterisation of biochemical markers that may have diagnostic and prognostic significance.

To evaluate the biochemical dynamics and characterise hepatopancreatic interactions during the early stages of experimentally induced acute pancreatitis in rats.

The study included 80 male Wistar rats (180–220 g). Animals were divided into three groups: intact (n=20), control (n=20, intraperitoneal saline), and experimental (n=40). AP was induced by two intraperitoneal injections of 20 % L-arginine solution at a cumulative dose of 500 mg/100 g body weight, with a 60-minute interval between injections. Blood samples were collected at 12, 24, 48, and 72 hours. Biochemical analysis included α -amylase, lipase, ALT, AST, acid phosphatase, total and indirect bilirubin, glucose, and total protein. All assays were performed using standard diagnostic kits and a semi-automated BS 3000M analyser. Statistical analysis was conducted with SPSS v.26, using ANOVA with Bonferroni post hoc correction, $p < 0.05$ considered significant.

Early after induction of AP, a rapid and significant increase in α -amylase and lipase activity was observed, confirming pancreatic injury and persistent hyperenzymemia, with peak values at 72 hours. Simultaneously, markers of hepatocellular cytolysis (ALT, AST) and acid phosphatase increased progressively, indicating early and continuous hepatic involvement. Total and indirect bilirubin rose steadily, reflecting cholestatic and metabolic disturbances. Metabolic imbalance was further confirmed by hyperglycemia and progressive hypoproteinemia, consistent with catabolic processes and impaired protein synthesis. These biochemical changes occurred in parallel, highlighting synchronised injury of the pancreas and liver.

The L-arginine-induced model of acute pancreatitis is characterised not only by pronounced pancreatic enzyme release but also by early and progressive hepatic dysfunction. From the first 12 hours, biochemical evidence of hepatocellular damage, metabolic imbalance, and bilirubin elevation emerges, intensifying with time. These findings support the concept of a hepatopancreatic syndrome in the early course of AP. Comprehensive biochemical monitoring, including pancreatic and hepatic markers, may improve early diagnosis, prognostication, and therapeutic decision-making. The results also provide a rationale for incorporating hepatoprotective strategies into the complex management of acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, L-arginine, amylase, liver enzymes, experimental model, rats, biochemical markers.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 05.09.2025 р.

Стаття прийнята до друку 17.11.2025 р.