

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ВІДПОВІДЬ НА СКЕЛЕТНУ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВУ ТА ПОЄДНАНУ ТРАВМИ В РАННІЙ ПЕРІОД ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

*У період ранніх проявів травматичної хвороби після нанесення експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм порушується жовчоутворювальна функція печінки, що проявляється зниженням утворення загальних жовчних кислот, кон'югації білірубину та накопичення холестеролу. Виявлені порушення жовчоутворювальної функції печінки найбільші через 7 діб посттравматичного періоду за умов поєднаної краніоскелетної травми. У цей термін спостереження відхилення досліджуваних показників на тлі скелетної і черепно-мозкової травм ідентичні.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** скелетна, черепно-мозкова, краніоскелетна травми, жовчоутворення.

ВСТУП. В останні роки провідне місце у структурі травматизму займає множинна і поєднана травма, частота якої, за даними різних авторів, становить від 23,5 до 85,0 %. Її характерною ознакою є розвиток травматичної хвороби, який супроводжується поліорганною дисфункцією і недостатністю [2, 11]. Провідне місце серед причин смертності займає поєднана краніоскелетна травма. Незважаючи на значні здобутки у профілактиці поліорганної недостатності, результати продовжують залишатися незадовільними, що спонукає до поглиблення вивчення її патогенезу як одного з ключових напрямків розвитку сучасної теоретичної і практичної медицини [5, 8].

Важливим досягненням останніх років є розробка моделі дослідження поліорганної дисфункції за умов тяжкої експериментальної травми на основі вивчення функціонального стану печінки: показників її жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій. Як показали дослідження ряду авторів, вони є чутливими індикаторами розвитку печінкової недостатності й тісно пов'язані з іншими порушеннями, які виникають на тлі травматичної хвороби [3, 6]. Однак за умов скелетної, черепно-мозкової травм (ЧМТ) та їх поєднання стан жовчоутворювальної функції вивчено недостатньо, немає даних про внесок кожної травми, зокрема, в патогенез печінкової дисфункції.

© А. А. Гудима, І. А. Михайлюк, В. М. Михайлюк, 2015.

Метою даної роботи було з'ясувати динаміку показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на скелетну, черепно-мозкову та поєднану травми в період ранніх проявів травматичної хвороби.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконано на 90 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, які перебували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на чотири групи: контрольну (6 інтактних щурів) та три дослідних. У 1-й дослідній групі моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару спеціальним пристроєм по кожному стегну з досягненням закритого перелому [9], в 2-й – моделювали закриту ЧМТ середнього ступеня тяжкості за методикою, описаною в роботі [5], у 3-й – ці травми поєднували. Усі експерименти проводили за умов тіопентал-натрієвого знеболювання (40 мг·кг<sup>-1</sup> маси).

Через 1, 3 та 7 діб після нанесення травми за умов тіопентал-натрієвого знеболювання (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси) у 6 тварин кожної групи вивчали жовчовидільну функцію печінки шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і збору жовчі протягом 1 год. В отриманій жовчі, відповідно до рекомендацій [4], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу. Також у жовчі за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна визначали концентрацію прямого білірубину.

Усі дослідження на лабораторних тваринах виконано відповідно до міжнародних вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). З експериментів щурів виводили після забору жовчі методом тотального кровопускання із серця.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як видно з таблиці 1, вміст у жовчі загальних жовчних кислот за умов скелетної травми знижувався. Через 3 і 7 днів результат, порівняно з контрольною групою, виявився статистично достовірним (відповідно, на 36,1 і 34,4 %,  $p < 0,05$ ). У ці терміни спостереження показник ставав істотно меншим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ).

За умов ЧМТ показник знижувався менш інтенсивно. Через 1 і 3 доби результат істотно не відрізнявся від контрольної групи, проте через 7 днів був на 29,2 % меншим ( $p < 0,05$ ). У цей термін він також виявився статистично достовірно меншим, ніж у попередні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ).

Після нанесення поєднаної травми вміст у жовчі загальних жовчних кислот через 1 добу теж знижувався, проте результат, порівняно з контрольною групою, був статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Через 3 доби він продовжував зменшуватися і ставав на 21,2 % нижчим стосовно контрольної групи та на 13,5 % меншим, ніж через 1 добу, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Через 7 днів показник досягав мінімального рівня і ставав на 41,2 % меншим від контролю ( $p < 0,05$ ), а також суттєво відрізнявся від аналогічного через 1 і 3 доби (відповідно, на 35,5 і 25,4 %,  $p < 0,05$ ).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясували, що через 1 добу не спостерігали суттєвих відмінностей вмісту в жовчі загальних

жовчних кислот у групах щурів із різними за походженням травмами ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ). Через 3 доби найнижчий показник відзначали у групі тварин із поєднаною травмою, що виявилось статистично достовірно меншим, ніж через 1 і 3 доби (відповідно, на 23,5 та 15,6 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Звертає на себе увагу той факт, що після нанесення самої скелетної травми він був на 31,7 % меншим, ніж після ЧМТ ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

У свою чергу, вміст холестеролу після нанесення різних за походженням травм збільшувався порівняно з контрольною групою (табл. 2). Після моделювання самої скелетної травми через 3 доби він досягав максимуму, що виявилось істотно більшим, ніж у контрольній групі (на 23,6 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 днів показник знижувався і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). Важливо відмітити, що у всі терміни спостереження не відмічали істотних відмінностей за величиною досліджуваного показника при скелетній травмі ( $p > 0,05$ ).

Після нанесення ЧМТ вміст у жовчі загальних жовчних кислот теж збільшувався стосовно контрольної групи, проте в усі терміни спостереження результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Так само не було істотних відмінностей за величиною цього показника в різні терміни спостереження ( $p > 0,05$ ).

За умов поєднаної травми через 1 і 3 доби показник істотно перевищував контрольний рівень (відповідно, на 34,6 та 38,9 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 днів він значно знижувався і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). В цей термін спостереження вміст у жовчі загальних жовчних кислот ставав суттєво меншим, ніж у попередні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи дослідні групи між собою за термінами спостереження, з'ясували, що через 1 добу відмічали статистично значущі відмінності

Таблиця 1 – Динаміка вмісту загальних жовчних кислот у жовчі ( $\mu\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$ ) після нанесення скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання ( $M \pm m$ )

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 днів
Скелетна	2,19±0,16 (n=6)	1,94±0,09 (n=6)	1,40±0,09* <sup>1</sup> (n=6)	1,40±0,09* <sup>1</sup> (n=6)
Черепно-мозкова		1,90±0,06 (n=6)	2,05±0,07 (n=6)	1,55±0,07* <sup>1,3</sup> (n=6)
Поєднана		2,00±0,08 (n=6)	1,73±0,06* <sup>1</sup> (n=6)	1,29±0,06* <sup>1,3</sup> (n=6)
$p_{1-2}$		>0,05	<0,05	>0,05
$p_{1-3}$		>0,05	<0,05	>0,05
$p_{2-3}$		>0,05	<0,05	<0,05

Примітки. Тут та в таблицях 2 і 3:

- \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).
- $p_{1-2}$  – достовірність відмінностей показника між групами тварин із скелетною та черепно-мозковою травмами;  $p_{1-3}$  – між скелетною та поєднаною травмами;  $p_{2-3}$  – між черепно-мозковою та поєднаною травмами.

за величиною вмісту загальних жовчних кислот у жовчі між групами тварин із самою скелетною і поєднаною травмами, при останній він був на 25,0 % більшим ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Через 3 доби вже у групі щурів із ЧМТ показник ставав суттєво меншим, ніж у групі тварин із поєднаною травмою (на 22,6 %,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 7 діб у групах щурів із різними видами травм він ставав статистично не достовірним ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ).

Досліджуючи вміст прямого білірубину в жовчі, з'ясували, що після нанесення самої скелетної травми він в усі терміни посттравматичного періоду був статистично достовірно меншим, ніж у контрольній групі: через 1 добу – на 13,7 %, через 3 доби – на 23,0 %, через 7 діб – на 20,9 % ( $p < 0,05$ ). Разом із тим, відмінності в різні терміни спостереження виявилися неістотними ( $p > 0,05$ ). Після моделювання ЧМТ показник до 3 доби досягав мінімуму й був на 15,9 % меншим від контролю ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні він залишався і через 7 діб ( $p > 0,05$ ). Після нанесення поєднаної травми показник поступово знижувався з 1 до 7 доби, проте тільки через 3 і 7 діб він був статистично достовірно меншим від контролю (відповідно, на 20,9 та 30,9 %,  $p < 0,05$ ), що виявилось також істотно меншим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясували, що через 1 і 3 доби спостереження відмінності вмісту прямого білірубину в жовчі були статистично не значущими ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} > 0,05$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ). Проте через 7 діб у групі

тварин із поєднаною травмою показник виявився істотно меншим, ніж у щурів із ЧМТ (на 15,6 %,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Його величина у тварин із самою скелетною травмою, порівняно з іншими групами, суттєво не відрізнялася ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ) (табл. 3).

Отримані результати свідчать про те, що під впливом модельованих травм порушується жовчоутворювальна функція печінки, що проявляється зниженням утворення загальних жовчних кислот та кон'югації білірубину. Динаміка розвитку дисфункції печінки відрізняється залежно від виду травми. Так, на тлі самої скелетної травми вміст загальних жовчних кислот досягає мінімального рівня до 3 доби й залишається на такому ж рівні до 7 доби. За умов ЧМТ протягом 1 і 3 діб вміст загальних жовчних кислот практично не змінюється стосовно контрольної групи, тоді як максимальне його зниження відзначають через 7 діб. Після нанесення поєднаної травми величина цього показника поступово зменшується з 1 до 7 доби. Можна припустити, що за умов самої скелетної травми максимум накопичення предикторів системних порушень (прозапальних медіаторів, активних форм кисню, ендотоксинів) настає саме через 3 доби, що відмічають у своїх дослідженнях інші автори, які вивчали жовчоутворювальну функцію печінки при скелетній травмі [1, 7]. На тлі ЧМТ функціональні порушення з боку печінки маніфестують аж через 7 діб, що свідчить про більшу активацію компен-

Таблиця 2 – Динаміка вмісту холестеролу в жовчі ( $\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$ ) після нанесення скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання ( $M \pm m$ )

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Скелетна	0,22±0,02 (n=6)	0,24±0,01 (n=6)	0,27±0,02* (n=6)	0,24±0,01 (n=6)
Черепно-мозкова		0,25±0,01 (n=6)	0,24±0,01 (n=6)	0,26±0,01 (n=6)
Поєднана		0,30±0,02* (n=6)	0,31±0,02* (n=6)	0,23±0,01 <sup>1,3</sup> (n=6)
$p_{1-2}$		>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$		<0,05	>0,05	>0,05
$p_{2-3}$		>0,05	<0,05	>0,05

Таблиця 3 – Динаміка вмісту прямого білірубину в жовчі ( $\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) після нанесення скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання ( $M \pm m$ )

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Скелетна	66,10±2,77 (n=6)	57,03±1,81* (n=6)	50,87±2,57* (n=6)	52,30±2,98* (n=6)
Черепно-мозкова		64,03±2,61 (n=6)	55,60±1,92* <sup>1</sup> (n=6)	54,17±1,81* <sup>1</sup> (n=6)
Поєднана		60,53±2,74 (n=6)	52,30±2,99* (n=6)	45,70±2,50* <sup>1</sup> (n=6)
$p_{1-2}$		>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$		>0,05	>0,05	>0,05
$p_{2-3}$		>0,05	>0,05	<0,05

саторних механізмів протягом перших 3 діб після нанесення травми та їх виснаження через 7 діб. За умов поєднаної травми ступінь порушення більший, що, очевидно, є наслідком нашарування патогенних механізмів скелетної травми та ЧМТ. Враховуючи той факт, що пул жовчних кислот, які виділяються з жовчю, складається з тих, що повертаються до печінки внаслідок всмоктування у кишках і повторно захоплюються печінкою (кишково-печінкова рециркуляція), та тих, які синтезуються наново з холестеролу в мікросомальній системі гепатоцитів [10], можна припустити, що в механізмі зменшення вмісту жовчних кислот має місце зниження здатності печінки як захоплювати жовчні кислоти з крові, так і синтезувати їх із холестеролу, що є яскравим підтвердженням розвитку печінкової недостатності. Це припущення підтверджується збільшенням вмісту холестеролу в жовчі, особливо через 3 доби після нанесення поєднаної травми.

Під впливом досліджуваних травм має місце зниження вмісту в жовчі прямого білірубину, особливо через 7 діб посттравматичного періоду. В цей термін він найменший на тлі поєднаної травми. Даний факт додатково підтверджує

порушення функції мембран як ендоплазматичного ретикулума, так і комплексу Гольджі, де відбувається кон'югація білірубину з глюкуроною кислотою.

Отже, в основі виявлених порушень функції печінки лежить деструкція ендоплазматичних мембран, що слід враховувати в інтенсивній фармакотерапії поліорганної недостатності за умов травматичної хвороби.

**ВИСНОВКИ.** 1. У період ранніх проявів травматичної хвороби після нанесення експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм порушується жовчоутворювальна функція печінки, що проявляється зниженням утворення загальних жовчних кислот, кон'югації білірубину та накопичення холестеролу.

2. Виявлені порушення жовчоутворювальної функції печінки найбільші через 7 діб посттравматичного періоду за умов поєднаної краніоскелетної травми.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Отримані результати націлюють на необхідність вивчення різних видів мембранопротекторів за умов тяжкої травми та ширшого дослідження жовчоутворювальної функції печінки як моделі їх моніторингу.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Волотовська Н. В. Роль гемічної гіпоксії в патогенезі порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки на тлі скелетної травми в ранньому посттравматичному періоді / Н. В. Волотовська, А. А. Гудима // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2011. – № 2 (15). – С. 31–33.

2. Григорьев С. Е. Эпидемиология сочетанной черепно-мозговой травмы в промышленных центрах Восточной Сибири / С. Е. Григорьев, М. Н. Корнилов, А. В. Новожилов // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2005. – № 3. – С. 128–129.

3. Гудима А. А. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки / А. А. Гудима, В. В. Ярема // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2012. – № 2 (17). – С. 48–52.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

5. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.

6. Заєць Т. А. Вплив крововтрати на динаміку показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму / Т. А. Заєць / *Буковин. мед. вісн.* – 2014. – **18**, № 2 (70). – С. 32–35.

7. Козак Д. В. Особливості жовчоутворювальної функції печінки в динаміці політравми в експерименті / Д. В. Козак // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – **3**, № 12. – С. 241–256.

8. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – **6**, № 3. – С. 49–56.

9. Придруга С. М. Порушення гуморальної ланки імунітету в період пізніх проявів політравми та його корекція тіотриазоліном / С. М. Придруга, Р. М. Борис // *Буковин. мед. вісн.* – 2013. – **17**, № 1 (65). – С. 96–101.

10. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – К., 1996. – 80 с.

11. Qureshi M. A. Polytrauma epidemiology & prognosis versus traumas core / M. A. Qureshi // Professional Med. J. Mar. – 2006. – 13, № 1. – P. 57–62.

**А. А. Гудыма, И. А. Михайлюк, В. Н. Михайлюк**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕЛЧЕОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В ОТВЕТ НА СКЕЛЕТНУЮ, ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ И СОЧЕТАННУЮ ТРАВМУ В РАННИЙ ПЕРИОД ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

### **Резюме**

*В период ранних проявлений травматической болезни после нанесения экспериментальной скелетной, черепно-мозговой и сочетанной травм нарушается желчеобразующая функция печени, что проявляется снижением образования общих желчных кислот, конъюгации билирубина и накопления холестерина. Выявленные нарушения желчеобразующей функции печени максимальные через 7 суток посттравматического периода в условиях сочетанной краниоскелетной травмы. В этот срок наблюдения отклонения исследуемых показателей на фоне скелетной и черепно-мозговой травм идентичны.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** скелетная, черепно-мозговая, краниоскелетная травмы, желчеобразование.

**A. A. Hudyma, I. A. Mykhaylyuk, V. M. Mykhaylyuk**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **DYNAMICS OF THE INDICES OF LIVER BILIGENETIC FUNCTION IN REPLY TO SKELETAL, CRANIAL-CEREBRAL AND COMBINED TRAUMAS IN THE EARLY PERIOD OF THE TRAUMATIC DISEASE**

### **Summary**

*In the period of the early signs of the traumatic disease after the experimental skeletal, cranial-cerebral and combined traumas the abnormality of the liver biligenetic function occurs, which could be seen by the decrease of the general bile acids forming, the bilirubin conjugation and the cholesterol accumulation. The discovered abnormalities of the liver biligenetic function are the biggest after 7 days of the posttraumatic in the conditions of the combined cranial-skeletal trauma. During this period, the observations of deviance of the indices under investigation against a background of the skeletal and cranial-cerebral trauma are identical.*

**KEY WORDS:** skeletal, brain, kranioskeletna injury, bile formation.

Отримано 19.05.15

**Адреса для листування:** І. А. Михайлюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.