

ФОСФОЛІДИ МОЛОКА У КОРИГУВАННІ ХОЛАТОУТВОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА ДИСПЕПСІЇ ТЕЛЯТ

В. А. ГРИЩЕНКО, доктор ветеринарних наук, професор

Національний університет біоресурсів і природокористування України

E-mail: viktoriya_004@ukr.net

***Анотація.** Встановлено особливості жовчнокислотного складу крові та печінки у перехворілих на диспепсію телят та коригувальний ефект комплексного застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока у вигляді біологічно активної добавки (БАД) FLP-MD. Застосування фосфоліпідів молока в формі БАД FLP-MD у комплексі із традиційною терапією стимулює у перехворілих на диспепсію телят відновлення холатоутворної функції печінки та ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот. Поряд із цим встановлені зміни вмісту жовчних кислот у жовчі перехворілих телят свідчать про жовчогінний ефект компонентів БАД FLP-MD. За традиційної схеми лікування телят відмічається підвищення в крові вмісту літохолової кислоти, що може свідчити про розвиток дисбактеріозу. Виявлені у перехворілих телят порушення холатоутворної та жовчовидільної функцій печінки доводять необхідність додаткового включення у традиційні терапевтичні схеми препаратів репаративної дії.*

***Ключові слова:** жовчні кислоти, холатоутворна функція печінки, ентерогепатична циркуляція, кров, жовч, телята, диспепсія, фосфоліпиди молока, репаративна терапія*

Жовч ссавців є одним із важливих травних секретів та екскретів одночасно. Характерною органічною складовою жовчі виступають жовчні кислоти, які є природними поверхнево-активними речовинами, що виробляються печінкою хребетних із холестеролу [1, 2]. За розвитку неонатальної диспепсії у телят зазнають ураження як кишечник, так і печінка, що викликає розлади біосинтезу та ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот у хворих тварин [3–5]. Існуюче уявлення про фізіологічну роль ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот свідчить про необхідність дослідження її порушень за розвитку шлунково-кишкової патології. В свою чергу порушення проміжного обміну жовчних кислот в організмі ссавців обумовлюють функціональні розлади органів травного тракту [6]. Водночас залишається недостатньо вивченим питання

холатоутворної та жовчовидільної функцій печінки у перехворілих на диспепсію новонароджених телят.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Жовчні кислоти активують ліпазу і сприяють всмоктуванню ліпідів та жиророзчинних вітамінів [7]. Відомий їх вплив на скоротливу активність м'язів шлунково-кишкового тракту та перистальтику тонкого кишечника [8]. Детергентні властивості жовчних кислот обумовлюють їх здатність активно взаємодіяти з мембранами клітин, а також проявляти антисептичні властивості. Поряд з цим, жовчні кислоти вносять суттєві корективи у процеси рецепторної взаємодії і мембранної транслокації речовин [9]. Ефективність і спрямованість впливу жовчних кислот на перебіг фізіолого-біохімічних процесів у клітинах визначається особливостями їх хімічної будови [10].

Мета дослідження – дослідити жовчнокислотний склад крові та печінки у перехворілих на диспепсію телят та коригувальний ефект комплексного застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока у вигляді біологічно активної добавки (БАД) FLP-MD.

Матеріали і методи досліджень. Для проведення експериментальних досліджень з телят 2-добового віку (початок розвитку диспепсії) сформовано три групи по 8 голів у кожній. До I групи (контроль) залучено клінічно здорових тварин; до II групи – телят, в яких на другу добу після народження реєстрували розвиток диспепсії та їх лікували за традиційною терапевтичною схемою; до III групи – телят, хворих на диспепсію, яких лікували комплексно (традиційна терапія+експериментальна фосфоліпідвмісна БАД FLP-MD репаративної дії) до зникнення клінічних ознак захворювання, а в період реабілітації тварини отримували БАД FLP-MD до 30-добового віку включно. Телята II і III груп хворіли на тяжку форму диспепсії.

Розроблена БАД FLP-MD (лікарська форма – капсули) включає суміш різних індивідуальних фосфоліпідів [11], виділених з маслянки, природні антиоксиданти – α -токоферол та ретинолу ацетат і суміш есенційних жирних кислот (передусім, ліноленову кислоту).

БАД у період захворювання телят на диспепсію вводили з молоком по 3 капсули три рази на добу, а в період реабілітації і до 30-добового віку – по 5 капсул один раз на добу із розрахунку 0,04–0,06 г ліпідної суміші на 1 кг маси тіла тварини за один прийом. Традиційна схема лікування включала застосування препаратів тремексину і тіломіцину В, згідно з існуючими інструкціями щодо їх використання, та нутріл Se (вітамінно-амінокислотна добавка з селеном).

Кров для дослідження біохімічних показників у піддослідних телят відбирали на 5-8 (період затухання клінічних симптомів диспепсії та одужання тварин) і 28-30 добу життя (через три тижні після зникнення симптомів захворювання). У трьох тварин з кожної групи в 30-добовому віці відбирали зразки жовчі з жовчного міхура відразу після їх забою.

Вільні та кон'юговані жовчні кислоти розділяли за допомогою методу тонкошарової хроматографії з подальшою кількісною оцінкою окремих складових на стандартних пластинах фірми "Silufol" (Чехія) за методикою [12]. Результати експериментальних досліджень обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики [13].

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті хроматографічного дослідження екстрактів із нативної крові телят 30-добового віку ідентифіковано сім фракцій кон'югованих і вільних жовчних кислот, які поділяють на первинні та вторинні. Первинні жовчні кислоти синтезуються в печінці з холестеролу і надходять у складі жовчі в дванадцятипалу кишку. До них відносяться: холева (ХК) та хенодезоксихолева (ХДХК) кислоти. Вторинні жовчні кислоти перетворюються в кишечнику з первинних під дією ензимів мікроорганізмів. Це такі як: дезоксихолева (ДХК) і літохолева (ЛХК) кислоти. На відміну від крові, в жовчі переважають кон'юговані жовчні кислоти, що утворюються шляхом кон'югації з гліцином чи тауріном.

Результати дослідження жовчно-кислотного складу крові у телят II групи на момент зникнення клінічних ознак диспепсії (5-8 доба життя) свідчать про наявну тенденцію до зниження вмісту таурохолевої (ТХК) і глікохолевої (ГХК)

кислот та вірогідне зменшення на 35 % концентрації сумарної фракції глікохенодезоксихолевої+глікодезоксихолевої кислот (ГХДХК+ГДХК) (табл. 1). Це може свідчити про знижену синтетичну та кон'югуючу функції печінки у телят на момент одужання. Одночасне вірогідне зменшення у крові цих тварин вмісту ХК на 8 % і ЛХК у 2,7 раза та тенденція до зниження рівня сумарної фракції ХДХК і ДХК вказує на недостатнє їх внутрішньопечінкове утворення та за участю ензимів мікроорганізмів кишечника, що супроводжується розладами ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот і характеризує функціональну недостатність зазначених органів в період клінічного одужання телят.

1. Концентрація жовчних кислот в цільній крові піддослідних телят на 5–8 доби життя, мг % (M ± m, n = 8)

Жовчна кислота	5-8 доба		
	I група (контроль)	II група	III групи
ТХК	0,41 ± 0,07	0,38 ± 0,05	0,41 ± 0,08
ТХДХК+ТДХК	0,53 ± 0,08	0,63 ± 0,09	0,48 ± 0,05
ГХКС	0,21 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,20 ± 0,02
ГХДХК+ДХК	0,29 ± 0,04	0,19 ± 0,02*	0,24 ± 0,02
ХК	0,25 ± 0,05	0,23 ± 0,04*	0,26 ± 0,06
ХДХК +ДХК	0,32 ± 0,03	0,29 ± 0,04	0,36 ± 0,06
ЛХК	0,08 ± 0,01	0,03 ± 0,0*	0,06 ± 0,01

Примітка: * – p < 0,05, порівняно зі значеннями I (контрольної) групи

В той же період у телят за комплексної схеми лікування виявлено відновлення вмісту в крові ХК та її похідних – ТХК і ГХК, у тому числі ЛХК, поряд із тенденцією до зниження вмісту сумарних фракцій ТХДХК+ТДХК і ГХДХК+ДХК. Водночас вміст сумарної фракції ХДХК+ДХК виявляє тенденцію до зростання на 13 %. Оскільки серед показників цієї групи відсутні вірогідні зміни, а лише тенденції, це доводить позитивний вплив фосфоліпідів молока у формі БАД FLP-MD на холатоутворну функцію печінки, покращення елімінації жовчних кислот печінкою та більш інтенсивний перебіг процесів відновлення функціонального стану кишечника.

Концентрація жовчних кислот у крові телят на 28-30 добу життя в обох дослідних групах характеризується відновленням параметрів досліджуваних

показників, за винятком вмісту ЛХК у крові телят II групи, що відзначалося вірогідним зростанням її рівня на 75 % порівняно з контролем (табл. 2).

ЛХК здійснює токсичний вплив на функціональний стан ентеро- та гепатоцитів, що може спричинити порушення процесів утворення та кон'югації жовчних кислот з таурином і гліцином шляхом різного ступеня інгібування активності відповідних ензимів у печінці. Підвищення рівня ЛХК відмічається при порушенні симбіотичних взаємовідносин між окремими штамми мікрофлори кишечника.

2. Концентрація жовчних кислот в цільній крові піддослідних телят на 28-30 добу життя, мг % ($M \pm m$, $n = 8$)

Жовчна кислота	30 доба		
	I група (контроль)	II група	III група
ТХК	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,08	0,35 ± 0,06
ТХДХК+ТДХК	0,48 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,45 ± 0,04
ГХКС	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,15 ± 0,03
ГХДХК+ДХК	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,02	0,19 ± 0,04
ХК	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,03
ХДХК+ДХК	0,30 ± 0,05	0,35 ± 0,04	0,31 ± 0,03
ЛХК	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01*	0,03 ± 0,01

Примітка: * – $p < 0,05$, порівняно зі значеннями I (контрольної) групи

В результаті дослідження жовчнокислотного спектру жовчі у телят II групи (табл. 3) встановлено вірогідне зростання вмісту майже всіх показників, окрім низької концентрації сумарної фракції ХДХК + ДХК, та відсутність вірогідних змін концентрації ХК, що узгоджується з вірогідно високим вмістом зазначених показників у плазмі крові цих тварин на 28-30 добу життя.

3. Хімічний склад жовчі піддослідних телят на 28-30 добу життя, мг % (M ± m, n = 3)

Жовчні кислоти	I група (контроль)	II група	III група
ТХК	143,5 ± 7,7	243,5 ± 11,5*	120,2 ± 10,9
ТХДХК + ТДХК	156,3 ± 8,3	266,0 ± 14,9*	119,3 ± 13,2*
ГХК	265,9 ± 7,9	345,1 ± 13,3*	191,5 ± 10,1*
ГХДХК+ГДХК	559,8 ± 23,2	663,1 ± 19,8*	345,5 ± 14,3*
ХК	193,7 ± 19,9	178,5 ± 15,9	108,6 ± 17,8*
ХДХК+ДХК	218,5 ± 11,0	176,4 ± 9,5*	191,5 ± 16,9
Заг. кіль-ть жовчних кислот	1539,4 ± 21,0	1874,3 ± 32,0*	1078,3 ± 15,9*

Примітка: * – p < 0,05, порівняно зі значеннями I (контрольної) групи

Зазначені зміни свідчать про наявність внутрішньопечінкового холестазу в перехворілих телят навіть через три тижні після клінічного одужання, що, можливо, є наслідком стискування жовчних протоків збільшеними в об'ємі гепатоцитами за токсичного ураження печінки в період розвитку диспепсії [3].

Протилежна ситуація щодо якісних і кількісних характеристик досліджуваних показників жовчі спостерігається у телят III групи, яким додатково в терапевтичну схему включали фосфоліпіди молока у формі БАД FLP-MD, що виявляло жовчогінний ефект.

Вірогідне зниження вмісту більшості показників у жовчі цих тварин, можливо, пояснюється стимуляцією перистальтики жовчного міхура і проток під впливом фосфоліпідів біодобавки та відновленням структурно-функціонального стану гепато- і ендотеліоцитів [1, 3, 7].

Висновки і перспективи подальших досліджень. Процес відновлення холатоутворної функції печінки та ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот відбувається інтенсивніше у телят за комплексного лікування з додатковим включенням у терапевтичну схему фосфоліпідвмісної біодобавки репаративної дії, що підтверджується результатами дослідження жовчно-кислотного спектру нативної крові та жовчі у цих тварин. Наростання в крові телят при традиційній схемі лікування на 30 добу життя вмісту ЛХК свідчить про розвиток у цих тварин стану дисбактеріозу. Розлади в проміжному обміні жовчних кислот в організмі телят, які перехворіли на диспепсію, негативно

позначаються на функціональному стані шлунково-кишкового тракту, що значно ускладнює клінічний стан перехворілих тварин. Проте тенденція щодо нормалізації в крові вмісту більшості фракцій жовчних кислот свідчить про поступове відновлення бар'єрної функції печінки у телят 30-добового віку за традиційної схеми лікування.

Встановлені особливості проміжного обміну жовчних кислот в організмі телят, які перехворіли на диспепсію, свідчать про необхідність корекції виявлених змін і прискорення їх відновлення, що можливо здійснювати при включенні у традиційні схеми лікування засобів репаративної дії, серед яких БАД FLP-MD на основі фосфоліпідів молока.

Список літератури

1. Грищенко В.А. Особливості жовчнокислотного спектра міхурової жовчі та дуоденального вмісту в мишей при медикаментозному гепатиті і застосуванні корегуючої терапії / В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Укр. біох. журн. – 2007. – Т. 79, № 4. – С. 97–101.

2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Медицина, 1999 – 924 с.

3. Грищенко В. А. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят / В. А. Грищенко. – К.: Видавн. центр НАУ, 2008. – 162 с.

4. Структура мембран ентероцитів та гепатоцитів щурів за експериментальної ентеропатології та різних способів корекції / В. А. Грищенко, С. В. Хижняк, О. М. Литвиненко [та ін.] // Ветеринарна медицина. – 2009. – № 1. – С. 30–33.

5. Сердюков. Я. К. Патолого-анатомічні та гістологічні зміни в печінці щурів за медикаментозного гепатиту / Я. К. Сердюков, О. М. Литвиненко, В. А. Грищенко // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 2. – С. 63–65.

6. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб.: Издательство Діалект; М.: Издательство БИНОМ, 2005. – 864 с.

7. . Використання ліпосом на основі фосфоліпідів молока у гепатології / [Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К.: НУБіП України, 2010. – 400 с.

8. Kim M. Y. Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, S. K. Baik // Korean J. Gastroenterol. – 2009. – V. 54, N 3. – P. 143–148.

9. Aromataris E. D. Glucagon activates Ca^{2+} and Cl^- channels in rat hepatocytes / E. D. Aromataris, M. L. Roberts, G. J. Barritt [et al.] // J. Physiol. – 2006. – 573. – Issue 3. – P. 611–625.

10. Рекомендації щодо відновлення жовчоутворної і жовчовидільної функцій печінки при медикаментозному гепатиті у тварин / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: Вид. центр НУБіП України, 2009. – 14 с.

11. Пат. № 78306 – Україна. А. 61К 35/20. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят / Д.О. Мельничук, В.А. Грищенко.– № 20041108957; заявл. 02.11.2004; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.

12. Методи дослідження функціонального стану печінки та біліарної системи: навч. посібн. для підготовки студентів ВНЗ / Д. О. Мельничук, В. А. Томчук, П. І. Янчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2015. – 414 с.

13. Кучеренко М. Є., Бабенюк Ю. Д., Войціцький В. М. Сучасні методи біохімічних досліджень. – К.: Фітосоціоцентр, 2001. – 424 с.

References

1. Hryshchenko V. A., Lytvynenko O. M. (2007). Osoblyvosti zhovchnokyslotnoho spektra mikhurovoi zhovchi ta duodenalnoho vmistu v myshei pry medykamentoznomu hepattyti i zastosuvanni korehuiuchoi terapii [Features zhovchnokyslotnoho spectrum of cystic bile and duodenal contents in mice with hepatitis medication and applying remedial therapy]. Ukrainian biochemical journal, Vol. 79, 4, 97–101.

2. Sherlok Sh., Duly Dzh. (1999). Zabolevaniya pecheny y zhelchnykh putei [Diseases of the liver and biliary tract]. Moscow: Medytsyna, 924.

3. Hryshchenko V. A. (2008). Teoretychno-prykladni aspekty zastosuvannia reparatyvnoi terapii na osnovi fosfolipidiv moloka pry enteropatologii teliat [Theoretical and applied aspects of reparative therapy based phospholipids milk calves at enteropatohiyi]. Kyiv: Vydavn. tsentr NAU, 162.

4. V. A. Hryshchenko, S. V. Khyzhniak, O. M. Lytvynenko et al. (2009). Struktura membran enterotsytiv ta hepatotsytiv shchuriv za eksperymentalnoi enteropatologii ta riznykh sposobiv korektsii [The structure of the membrane of enterocytes and hepatocytes rat experimental enteropatohiyi and different methods of correction]. Veterinary medicine, 1, 30–33.

5. Serdiukov Ya. K., Lytvynenko O. M., Hryshchenko V. A. (2008). Patoloho-anatomichni ta histolohichni zminy v pechintsi shchuriv za medykamentoznoho hepattytu [Pathological-anatomical and histological changes in rat liver by hepatitis drug]. Modern problems of toxicology, 2, 63–65.

6. Radchenko V. H., Shabrov A. V., Zynoveva E. N. (2005). Osnovy klinicheskoy gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoy sistemy [Fundamentals of Clinical Hepatology. Liver and biliary system]. Moscow: BINOM, 864.

7. . Melnychuk D. O., Hryshchenko V. A., Tomchuk V. A. et al. (2010). Vykorystannia liposom na osnovi fosfolipidiv moloka u hepatolohii [The use of liposomes from phospholipids milk proctology]. Kyiv: NUBiP Ukrainy, 400.
8. Kim M. Y., Baik S. K. (2009). Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension, V. 54, 3, 143–148.
9. Aromataris E. D., Roberts M. L., Barritt G. J. et al. (2006). Aromataris E. D. Glucagon activates Ca²⁺ and Cl⁻ channels in rat hepatocytes. J. Physiol, 573, Issue 3, 611–625.
10. Melnychuk D. O., Hryshchenko V. A., Tomchuk V. A. (2009). Rekomendatsii shchodo vidnovlennia zhovchoutvornoj i zhovchovydilnoi funktsii pechinky pry medykamentoznomu hepatyti u tvaryn [Recommendations for recovery zhovchoutvornoj and biliary ducts of the liver with hepatitis medication in animals]. Kyiv: NUBiP Ukrainy, 14.
11. Melnychuk D.O., Hryshchenko V.A. (2007). Veterinary dietary supplement and method of reparative therapy for dyspepsia of newborn calves. Patent of Ukraine for useful model A. 61K 35/20. № 78306. № 20041108957; declared 02.11.2004; published 15.03.2007, № 3.
12. Melnychuk D. O. ed. (2015). Metody doslidzhennia funktsionalnoho stanu pechinky ta biliarnoi systemy [Methods of functional state of the liver and biliary system]. Kyiv: NUBiP Ukrainy, 414.
13. Kucherenko M. Ye., Babeniuk Yu. D., Voitsitskyi V. M. (2001). Suchasni metody biokhimichnykh doslidzen [Modern methods of biochemical research]. – Kyiv: Fitosotsiotsentr, 424.

**ФОСФОЛИПИДЫ МОЛОКА В КОРРЕГИРОВАНИИ
ХОЛАТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ДИСПЕПСИИ ТЕЛЯТ
В. А. Грищенко**

***Аннотация.** Установлены особенности желчекислотного состава крови и печени у переболевших диспепсией телят и корректирующий эффект комплексного применения репаративной терапии на основе фосфолипидов молока в виде биологически активной добавки (БАД) FLP-MD. Применение фосфолипидов молока в форме БАД FLP-MD в комплексе с традиционной терапией стимулирует у переболевших диспепсией телят восстановление холатообразовательной функции печени и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Вместе с тем установленные изменения содержания желчных кислот в желчи переболевших телят свидетельствуют о желчегонном эффекте компонентов БАД FLP-MD. При традиционной схеме лечения телят отмечается повышение в крови содержания литохолевой кислоты, что может свидетельствовать о развитии дисбактериоза. Установленные у переболевших телят нарушения холатообразовательной и жевчевыделительной функций печени доказывают необходимость*

дополнительного включения в традиционные терапевтические схемы препаратов репаративного действия.

Ключевые слова: желчные кислоты, холатообразовательная функция печени, энтерогепатическая циркуляция, кровь, желч, телята, диспепсия, фосфолипиды молока, репаративная терапия

MILK PHOSPHOLIPIDS IN THE CORRECTION OF THE BILE ACID SYNTHETIC FUNCTION OF LIVER UNDER THE DYSPEPSIA IN CALVES

V. A. Gryshchenko

Abstract. *The peculiarities of bile acid composition of the blood and liver in the calves recovered from dyspepsia, and corrective effect of the integrated application of the reparative therapy based on milk phospholipids in the form of biologically active additives (BAA) FLP-MD were revealed. The use of milk phospholipids in the form of the FLP-MD BAA in a complex with traditional therapy stimulates the recovery of the bile acid synthetic function of liver and enterohepatic circulation of bile acids in the calves recovered from the dyspepsia. In addition, found changes in the content of bile acids in the bile of the recovered calves indicate a choleric effect of the components of the FLP-MD BAA. The increase of the lithocholic acid content in the blood is observed in the calves under the traditional therapeutic regimen, it may indicate the development of dysbiosis. Disorders of the bile acid synthetic and choleric functions of liver, found in the recovered calves, prove the necessity of addition of drugs for reparative therapy into the traditional therapeutic regimen.*

Key words: *bile acids, bile acid synthetic function of liver, enterohepatic circulation, blood, bile, calves, dyspepsia, milk phospholipids, reparative therapy*