

ПОРУШЕННЯ ЖОВЧОУТВОРЕННЯ І ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ В РАННІЙ ПЕРІОД ПОЛІТРАВМИ У ТВАРИН З РІЗНОЮ МЕТАБОЛІЗУВАЛЬНОЮ ЗДАТНІСТЮ ПЕЧІНКИ

©А. А. Гудима, В. В. Ярема

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

РЕЗЮМЕ. Характерною рисою швидкометаболізувальних щурів є більший вміст у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину, менший вміст холестеролу, повільнометаболізувальних – вища швидкість жовчовиділення. У відповідь на політравму у швидко- і повільнометаболізувальних тварин до 3 доби відмічається зниження жовчоутворювальної функції, проте вміст у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину у швидкометаболізувальних щурів продовжує залишатися вищим. Жовчовидільна функція печінки на тлі політравми характеризується коливальними відхиленнями зі зниженням через 2 години посттравматичного періоду, стрімким зростанням через 1 добу і наступним зниженням через 3 доби, яке досягає рівня контролю. Через 7 діб у повільнометаболізувальних щурів швидкість жовчовиділення знижується, що вказує на більший розвиток печінкової недостатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, метаболізм, політравма, жовчоутворення, жовчовиділення.

Вступ. Ферментні системи мікросом гепатоцитів відіграють ключову роль у знешкодженні токсинів екзо- та ендогенного походження. На тлі багатьох патологічних процесів одними з перших уражаються мембрани ендоплазматичного ретикулу, що сприяє порушенню мікросомальних реакцій, а відтак зниженню детоксикаційної функції печінки та збільшенню ендогенної інтоксикації [1]. За цих обставин замикається хибне коло, при якому пусковим моментом є пошкоджувальний чинник, який сприяє накопиченню ендотоксинів. Останні поглиблюють ступінь ураження гепатоцитів, сприяючи їх апоптозу та некрозу [2, 3].

Аналогічна ситуація має місце й в умовах політравми. Ендотоксикоз є одним із ключових патогенетичних чинників травматичної хвороби, яка при цьому виникає [4]. Однак відхилення функціональної здатності мікросом гепатоцитів в умовах політравми вивчені недостатньо. Вагоме місце у реакціях мікросомального окиснення, гідрокислювання чи утворення парних сполук відіграє їх генетичний поліморфізм, який обумовлює існування індивідуумів із високою та низькою активністю ферментних систем мікросом гепатоцитів [5, 6]. Цей феномен ще більше ускладнює розуміння патогенезу травматичної хвороби, оскільки дотепер невідомі особливості її перебігу в особин з різною метаболізувальною здатністю гепатоцитів.

Одним із інформативних способів дослідження молекулярних механізмів функціонування мікросом гепатоцитів є вивчення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, адже синтез холатів та утворення прямого білірубину належать до реакцій, пов'язаних із функціонуванням мікросом гепатоцитів [1].

Мета роботи – з'ясувати особливості жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період полі-

травми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті використано 114 нелінійних щурів-самців масою 180–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Всі тварини попередньо були поділені на швидко- і повільнометаболізувальних (ШМБ і ПМБ щури) залежно від тривалості сну після введення тіопенталу натрію [7].

З дотриманням норм біоетики ШМБ і ПМБ тваринам моделювали політравму за методикою Д. В. Козак (2010) [8]. Через 2 год, 1, 3 і 7 діб після політравми у тварин вивчали жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки [9]. В умовах знеболювання тваринам катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій порції жовчі за методикою В. П. Мирошніченко і співавт. (1978) встановлювали концентрацію загальних жовчних кислот і холестеролу, за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна визначали концентрації загального, прямого і непрямого білірубину.

Отримані результати піддавали статистичному аналізу [10]. Достовірність відмінностей встановлювали за критерієм Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно з рисунка 1, вміст у жовчі загальних жовчних кислот у ШМБ щурів контрольної групи був статистично достовірно більшим, ніж у ПМБ щурів – на 21,2 % ($p < 0,05$).

У відповідь на травму впродовж двох перших термінів спостереження (через 2 год і 1 добу після політравми) вміст у жовчі загальних жовчних кислот зменшувався в обох дослідних групах, проте результат виявився статистично не достовірним ($p > 0,05$). Слід зазначити, що вміст загальних жовчних кислот у ШМБ щурів через 2 год після полі-

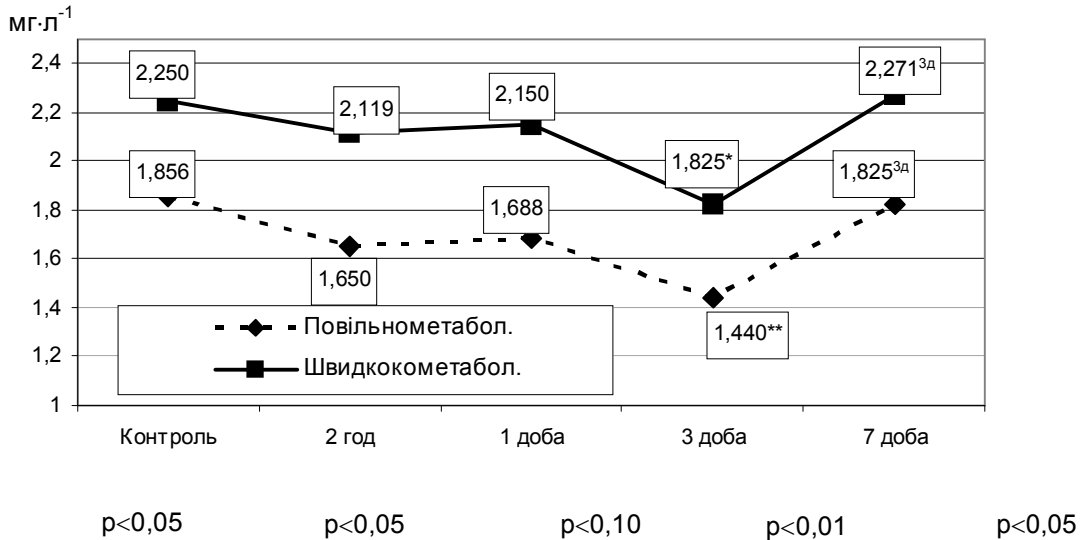


Рис. 1. Вміст у жовчі швидко- і повільнометаболізувальних щурів загальних жовчних кислот у динаміці раннього посттравматичного періоду політравми.

(Примітки: #, * – достовірність відмінностей стосовно контролю (* – p<0,10; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); ^{2г} – відмінність стосовно другої години експерименту статистично достовірна (p≤0,05); ^{1д} – відмінність стосовно першої доби експерименту статистично достовірна (p≤0,05); ^{3д} – відмінність стосовно третьої доби статистично достовірна (p≤0,05); p – вірогідність відмінностей стосовно груп швидко- і повільнометаболізувальних щурів).

травми продовжував залишатися істотно більшим, ніж у ПМБ щурів (на 28,4 %, p<0,05), а через 1 добу мав лише тенденцію до більшої величини (на 26,4 %, p<0,10).

Через 3 доби після політравми вміст у жовчі загальних жовчних кислот ще більше знижувався – у ШМБ щурів на 18,9 % стосовно контрольної групи (p<0,05), у ПМБ щурів – на 22,4 % (p<0,01). Проте відхилення даного показника в обох дослідних групах стосовно попереднього терміну спостереження виявилось статистично не достовірним. Разом з тим, у ПМБ щурів величина даного показника продовжувала залишатися істотно нижчою (на 21,1 %, p<0,01).

Через 7 діб після політравми вміст у жовчі загальних жовчних кислот збільшувався в обох дослідних групах, що було статистично достовірно більшим, ніж у попередній термін спостереження – у ШМБ щурів на 24,4 % (p≤0,05); у ПМБ щурів – на 26,7 % (p≤0,05). Величини даних показників досягали рівня контролю кожної дослідної групи зокрема і від нього істотно не відрізнялися.

Вміст холестеролу у жовчі піддослідних тварин контрольної групи істотно переважав у ПМБ щурів (на 39,7 %, p<0,01) (рис. 2). Через 2 год після політравми величина досліджуваного показника стосовно контрольної групи у ПМБ щурів практично не змінювалася (p>0,05); у ШМБ щурів мала тенденцію до зниження (на 13,2 %, p>0,05). На 3–7 доби вміст у жовчі холестеролу у дослідних групах зростав, проте істотно не відрізнявся від величини попередніх термінів спостереження.

Через 7 діб після політравми вміст у жовчі холестеролу знижувався в обох дослідних групах. У ШМБ щурів величина даного показника склала (0,323±0,030) мг·л⁻¹, що виявилось статистично достовірно меншим стосовно 2 години і 1 доби спостереження (на 19,8 %, p≤0,05 і 23,8 %, p≤0,05). Вміст холестеролу в жовчі цієї дослідної групи тварин істотно не відрізнявся від контролю.

У ПМБ тварин даний показник ставав нижчим стосовно 1 і 3 діб спостереження відповідно на 22,7 і 33,0 % (p≤0,05). Крім цього, величина даного показника ставала статистично достовірно нижчою, ніж у контрольній групі (на 33,8 %, p<0,001).

Порівнюючи вміст холестеролу між дослідними групами було встановлено, що його величина у всі терміни спостереження статистично достовірно між групами не відрізнялася.

Вміст у жовчі прямого білірубину (рис. 3) теж виявився вищим у контрольних ШМБ щурів, ніж ПМБ щурів (на 36,0 %, p<0,01). Через три доби експерименту величина досліджуваного показника в обох дослідних групах знижувалася: у ШМБ щурів – на 25,0 % (p<0,001), а у ПМБ щурів – на 22,0 % (p<0,05). Незважаючи на це, вміст у жовчі прямого білірубину у ШМБ щурів продовжував залишатися статистично достовірно більшим (на 30,9 %, p<0,05).

Через сім діб після політравми в обох дослідних групах вміст у жовчі прямого білірубину збільшувався, однак продовжував залишатися істотно нижчим стосовно контролю: у ШМБ щурів – на 24,2 % (p<0,01), у ПМБ щурів – на 16,1 % (p<0,05). Попри

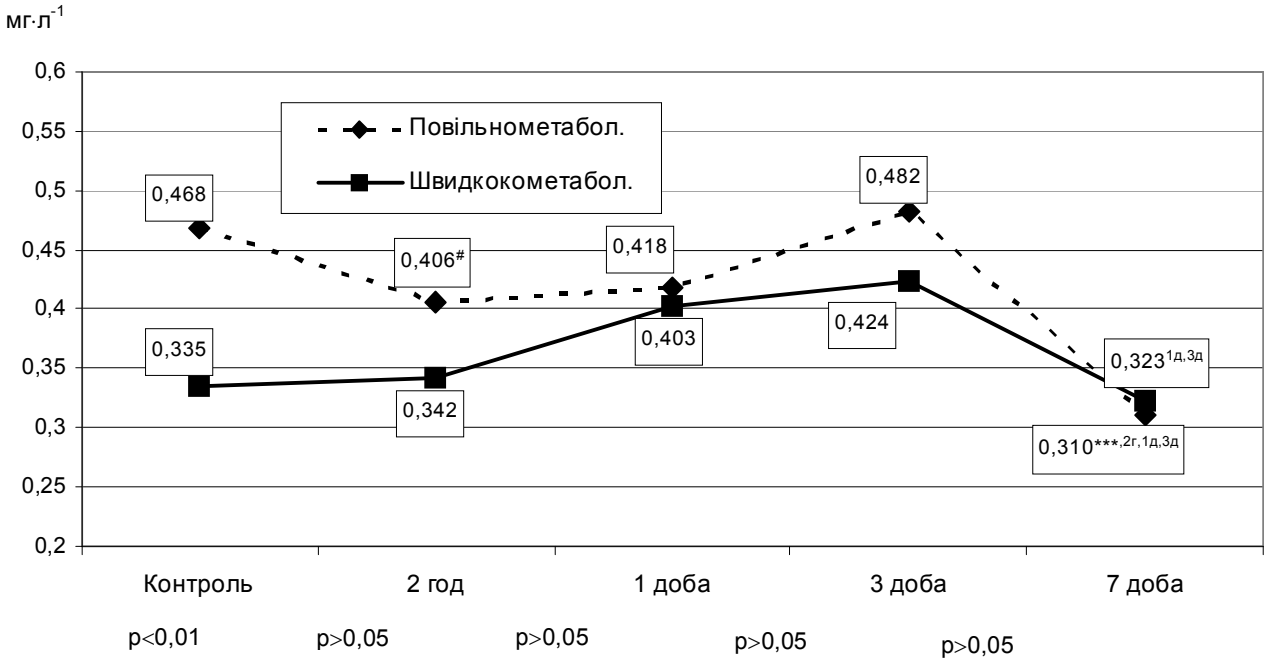


Рис. 2. Вміст у жовчі швидко- і повільнометаболізувальних щурів холестеролу у динаміці раннього посттравматичного періоду політравми.

це у кожній із груп одержаний результат істотно не відрізнявся від попереднього терміну спостереження.

Як видно з рисунка 4, швидкість жовчовиділення у контрольних ПМБ щурів виявилася статистично достовірно більшою, ніж у ШМБ щурів – на 33,5 % ($p < 0,05$). Через 2 год після політравми

швидкість жовчовиділення знижувалася в обох дослідних групах і виявилася статистично достовірно меншою, ніж у контролі: у ШМБ щурів на 18,1 % ($p < 0,05$), у ПМБ щурів – на 42,2 % ($p < 0,001$). В цей термін спостереження не відмічалось статистично значущих відмінностей за величиною досліджуваного показника між ШМБ і ПМБ щурами.

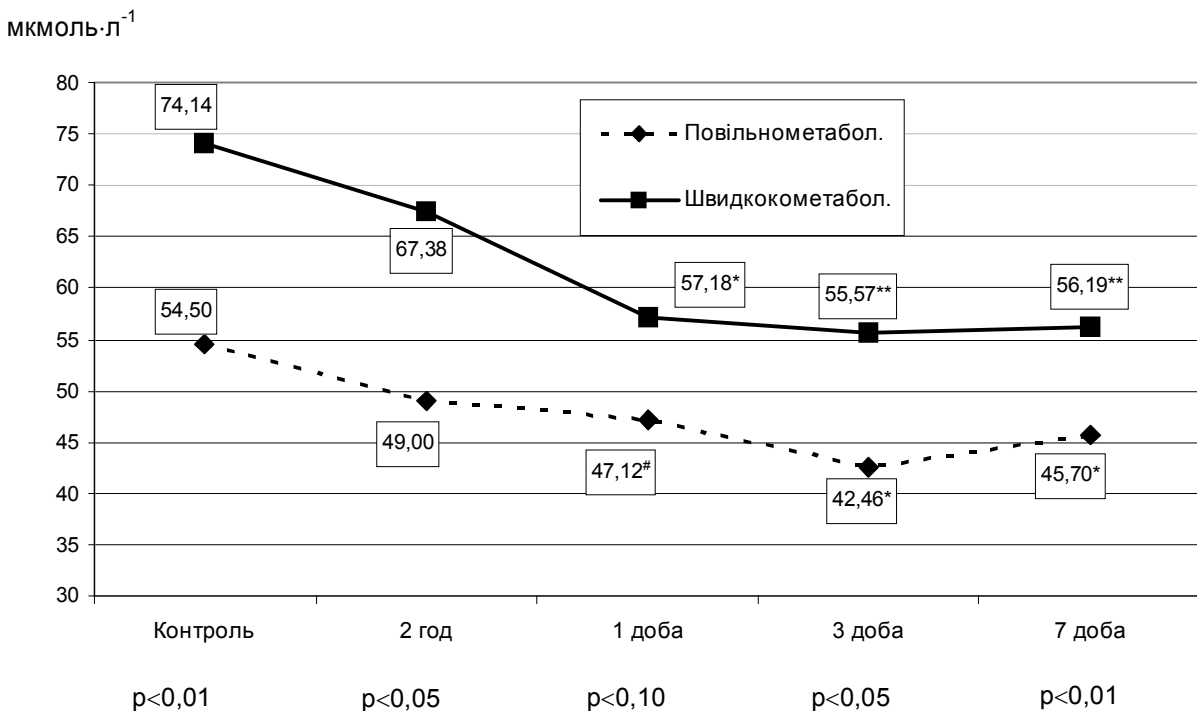


Рис. 3. Вміст прямого білірубину в жовчі швидко- і повільнометаболізувальних щурів у динаміці раннього посттравматичного періоду політравми.

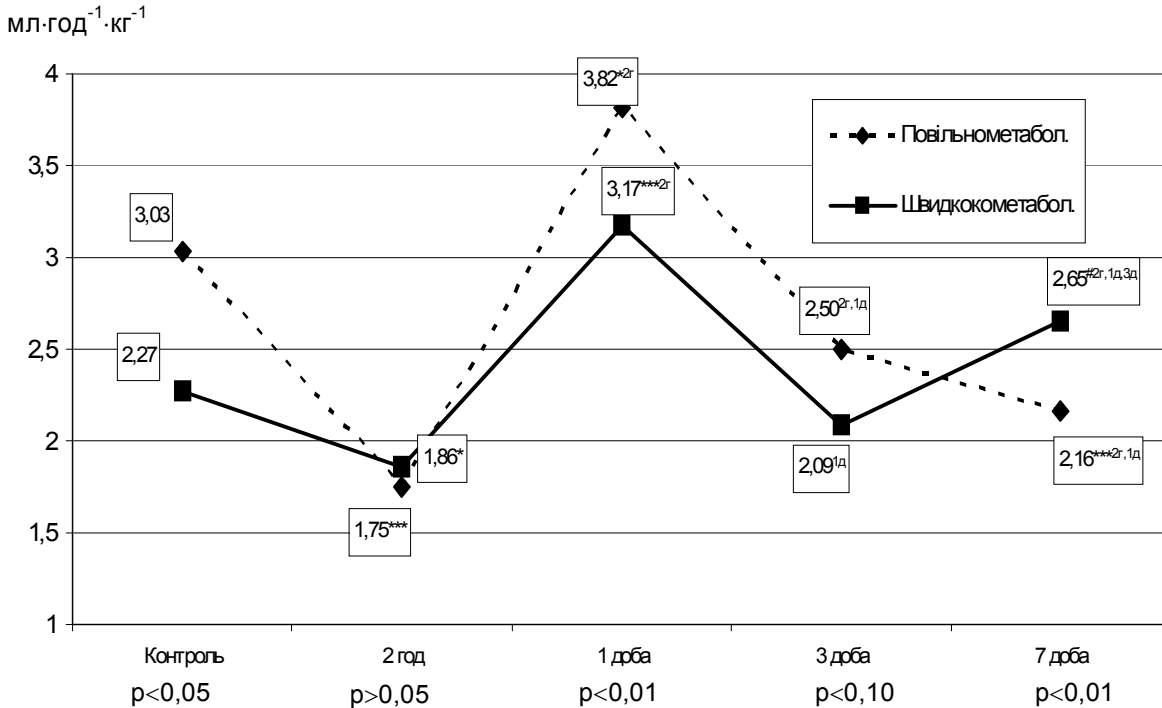


Рис. 4. Швидкість жовчовиділення швидко- і повільнокометаболювальних щурів у динаміці раннього посттравматичного періоду політравми.

Через 1 добу після політравми швидкість жовчовиділення різко зростала: у ШМБ щурів – на 39,6 % стосовно контролю ($p < 0,001$) та на 70,4 % стосовно попереднього терміну спостереження ($p \leq 0,05$); у ПМБ щурів – відповідно на 26,1 % ($p < 0,05$) та більш, ніж у 2 рази ($p \leq 0,05$). В цей термін спостереження швидкість жовчовиділення стає статистично достовірно більшою у ПМБ щурів, ніж ШМБ щурів (на 20,5 %, $p < 0,01$).

Через 3 доби після політравми швидкість жовчовиділення в обох дослідних групах зменшувалася: у ШМБ щурів – на 34,1 % стосовно попереднього терміну спостереження ($p \leq 0,05$), у ПМБ щурів – на 34,6 % ($p \leq 0,05$). В обох дослідних групах величина досліджуваного показника досягає рівня контролю ($p > 0,05$).

На 7 добу спостереження у ШМБ щурів швидкість жовчовиділення збільшувалася: стосовно попереднього терміну спостереження – на 26,8 % ($p \leq 0,05$) і мала тенденцію до більшої величини стосовно контрольної групи (на 16,7 %, $p < 0,10$). У ПМБ щурів даний показник продовжував знижуватися і ставав на 28,7 % меншим від рівня контролю ($p < 0,001$).

Таким чином, у відповідь на політравму у ШМБ і ПМБ щурів відмічаються специфічні закономірності утворення і виділення жовчі. У ШМБ щурів контрольної групи більшим виявився вміст загальних жовчних кислот і прямого білірубину, меншим – вміст холестеролу, що вказує на вищу функціональну активність мікосом гепатоцитів. Даний феномен додатково свідчить про те, що підвищена ме-

таболізувальна здатність печінки стосується не конкретного ксенобіотика, а характеризується широкою субстратною специфічністю [11].

Загальною закономірністю реакції жовчоутворювальної функції на політравму для обох дослідних груп є зниження метаболізувальної функції через 3 доби посттравматичного періоду з незначним підвищенням через 7 діб, що проявляється істотним зменшенням стосовно контролю вмісту загальних жовчних кислот і прямого білірубину. Проте величини даних показників у ШМБ щурів продовжують залишатися вищими, що свідчить про вищу метаболізувальну здатність гепатоцитів ВМБ щурів і на тлі політравми.

Характерною рисою жовчовидільної функції є те, що у ПМБ-щурів в контролі швидкість жовчовиділення є вищою. Можна припустити, що в таких тварин більшою є рідинна частка жовчі, яка компенсує вищий вміст холестеролу і перешкоджає збільшенню її літогенних властивостей. У відповідь на політравму через 2 години швидкість жовчовиділення знижується в обох дослідних групах, що можна розцінити як реакцію на стрес. Характерною особливістю подальшої динаміки є стрімке підвищення жовчовидільної функції через 1 добу після політравми, що, очевидно, є компенсаторною реакцією печінки, спрямованою на виділення накопичених ендотоксинів. Через 3 доби швидкість жовчовиділення знижується, досягаючи рівня контролю, проте через 7 діб у ШМБ щурів відмічається тенденція до збільшення швидкості жовчовиділен-

ня, в той час як у ПМБ щурів, навпаки, швидкість жовчовиділення знижується й стає статистично достовірно меншою від рівня контролю. Даний факт свідчить про розвиток печінкової дисфункції, який більш виражений у ПМБ щурів. Можна припустити, що в таких особин в цілому нижчою є резистентність печінки до будь-яких екзо- чи ендотоксичних навантажень.

Висновки. 1. У швидко- і повільнометаболізувальних щурів відмічаються специфічні закономірності утворення і виділення жовчі. У швидкометаболізувальних щурів більшим є вміст загальних жовчних кислот і прямого білірубину, меншим – вміст холестеролу, у повільнометаболізувальних – вищою є швидкість жовчовиділення, що вказує на більшу рідинну частку жовчі і нівелює її підвищені літогенні властивості.

2. У відповідь на політравму у швидко- і повільнометаболізувальних тварин до 3 доби відмічається зниження жовчоутворювальної функції, що проявляється меншим вмістом загальних жовчних кислот і прямого білірубину стосовно

контрольної групи. Проте величини даних показників у швидкометаболізувальних щурів продовжують залишатися вищими.

3. Загальною закономірністю жовчовидільної функції печінки на тлі політравми є зниження швидкості жовчовиділення через 2 години посттравматичного періоду, стрімке зростання через 1 добу з наступним зниженням через 3 доби, яке досягає рівня контролю. Проте через 7 діб у швидкометаболізувальних щурів відмічається тенденція до збільшення швидкості жовчовиділення, тоді як у повільнометаболізувальних щурів, навпаки, швидкість жовчовиділення знижується й стає статистично достовірно меншою від рівня контролю, що вказує на більший розвиток печінкової недостатності.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях передбачається пошук специфічних гепатопротекторних комплексів, які мають найвищу активність у швидко- і повільнометаболізувальних щурів як в умовах політравми, так і при інших патологічних процесах, що супроводжуються ураженням печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. Оксигеназы биологических мембран / А. И. Арчаков. – М., 1983. – 180 с.

2. Злотар О. В. Патогенез гепато-ренального синдрому в поліурічну стадію сулемової інтоксикації / О. В. Злотар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 1 (35). – С. 210-213.

3. Дзюба Д. А. Показатели активации апоптоза в течении политравмы тяжелой степени / Дзюба Д. А., Малыш И. Р., Згржебловская Л. В. // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 53-58.

4. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин и др.]. – Донецк : ООО “Лебедь”, 2002. – 360 с.

5. Головенко Н. Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома Р-450 (обзор литературы) / Н. Я. Головенко // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 17-22.

6. Weber W. Populations and genetic polymorphisms / W. Weber // Mol. Diagn. – 1999. – 4 (4). – P. 299-307.

7. Ярема В. В. Метаболізувальна функція печінки здорових лабораторних щурів за тестом з тіопенталом натрію. XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2011. – С. 96.

8. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № у 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.

9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогвоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скаун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ України, 1994. – 46 с.

10. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.

11. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, А. Г. Горохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170-180

DISLOCATION OF BILE FORMATION AND BILIARY EXCRETION WITH DIFFERENT METABOLIC LIVER'S ABILITY IN THE EARLY PERIOD OF POLYTRAUMA IN ANIMALS

©A. A. Hudyma, V. V. Yarema

SHEI “Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbchevsky of MPH of Ukraine”

SUMMARY. A characteristic feature of the fast metabolic rats is the higher content of total bile acids and direct bilirubin in bile and less content of cholesterol, slow metabolic rats have the highest rate of bile secretion. In response to polytrauma fast and slow metabolic animals till 3 days are marked by the reducing of bile formed function but the content of total bile acids in bile and direct bilirubin in a fast metabolic rats remains higher. Biliary function of the liver against polytrauma is characterized by oscillatory deviations with decreasing after 2 hours of post-traumatic period, and rapid growing after 1 day and following decrease in 3 days, which reaches the level of control. After 7 days the bile secretion rate of slow metabolic rats decreases, this is indicating the greater development of liver failure.

KEY WORDS: liver, metabolism, polytrauma, bile formation, bile secretion.