

ЖОВЧОУТВОРЕННЯ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

В. В. Влізла^{1,2}, О. І. Приступа²

¹Інститут біології тварин НААН

²Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького

У статті наведено результати досліджень вмісту загального білірубину, загального холестерину та жовчних кислот, а також активності ГГТ у крові щурів за гострого експериментального ураження печінки тетрахлорметаном. Гостре експериментальне ураження печінки у щурів спричиняє порушення жовчоутворення та жовчовиділення. У крові хворих тварин значно зростає концентрація жовчних кислот та білірубину, що свідчить про порушення виділення їх гепатоцитами у жовчні капіляри, виникнення холестазу та зниження надходження у жовч. Висока активність ГГТ у сироватці крові тварин є ознакою пошкодження клітин, які формують інтрагепатичні жовчні протоки, та стазу жовчі. У хворих щурів розвивається гіпохолестеринемія, що є ознакою порушення функції гепатоцитів.

Ключові слова: ЩУРИ, ПАТОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ, ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ, ЖОВЧНІ КИСЛОТИ, ЗАГАЛЬНИЙ БІЛІРУБІН, ГГТ, ХОЛЕСТЕРИН

При захворюваннях печінки у тварин клінічні ознаки виникають на пізніх, часто незворотніх стадіях розвитку патології [1]. Тому для діагностики хвороб печінки на ранніх стадіях використовують лабораторні методи дослідження. Водночас, існує цілий ряд показників, які використовуються для встановлення патології органу, однак вони не завжди є гепатоспецифічними, а отже, можуть змінюватись при інших хворобах. Слід відмітити, що при виборі лабораторних діагностичних показників треба враховувати яку функцію печінки вони характеризують. Однією з основних функцій, яку виконують гепатоцити, є жовчоутворення та жовчовиділення [1, 2]. Через складність дослідження ці функції ще мало доступні для вивчення, а тому недостатньо описані у літературі.

Характерну картину ураження печінки отримують при інтоксикації тетрахлоретаном (CCl₄). Це зумовлено тим, що CCl₄ є ксенобіотиком з найбільш високим ступенем вибіркової гепатотоксичності. Отруєння експериментальних тварин тетрахлорметаном за морфологічною картиною і біохімічними змінами є близьким до гострих уражень печінки різної етіології у людини та тварин [3].

Метою нашої роботи було вивчити зміни показників крові, які характеризують функцію жовчоутворення і жовчовиділення, при експериментальному токсичному ураженні печінки у щурів.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження були білі щури лінії Вістар, масою тіла 200–220 г, які утримувалися у віварії Інституту біології тварин НААН в однакових умовах та споживали стандартний раціон.

Досліджувані тварини були розділені на три групи по 5 щурів у кожній. Перша група служила контролем, друга була інтактною (тварини одноразово внутрішньошлунково через зонд отримували 5 мг/кг соняшникової олії), третя — дослідна (тварини одноразово внутрішньошлунково через зонд отримували 5 мг/кг олійного розчину CCl₄).

Перед проведенням досліду протягом доби тварин обмежували у кормах при вільному доступі до води. Евтаназію щурів здійснювали шляхом декапітації через 24 год після введення інтоксиканту. Експерименти проводили відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Страсбург, 1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р., № 3447–IV).

У сироватці крові щурів визначали концентрацію жовчних кислот за допомогою тест-системи фірми «SENTINEL». Вміст загального білірубину досліджували методом Єндрашика, Клеггорна, Грофа у модифікації В. І. Левченка та В. В. Влізла (1987), активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) — кінетичною кольоровою реакцією з γ -L-(+)-глутаміл-4-нітроанлідом, кількість загального холестерину — методом Ілька.

Отримані результати опрацьовували статистично з використанням t-критерію Ст'юдента для визначення вірогідності відмінностей між групами тварин. Вірогідними вважали зміни при $p < 0,05$; $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Результати й обговорення

При клінічному огляді щурів встановили, що через 24 год після введення CCl₄ тварини третьої дослідної групи були пригнічені, малорухомі, у них спостерігалася анорексія. Шерсть була скуйовдженою і тьмяною, шкіра іктеричною. Кал погано сформований. Після забою тварин та макроскопічному дослідженні печінки встановлено, що вона була збільшена в об'ємі, дрябла з

нерівними краями, глинистого кольору. Найбільш ураженими були права і ліва внутрішні долі та ліва бокова. Щури контрольної групи та інтактні були активними, мали добрий апетит і блискучу шерсть. Після розтину їх печінка була бурого кольору, гладенька, еластична, з рівними краями.

Дослідження сироватки крові щурів (табл.), яким вводили CCl₄, вказувало на значне зростання вмісту загального білірубину ($p < 0,001$). Гіпербілірубінемія свідчить про порушення поглинання, кон'югації та виведення білірубину в жовч, адже за токсичного ураження печінки виникає паренхіматозна жовтяниця [4, 5].

Таблиця

Показники крові щурів за дії CCl₄ (n=5; M±m)

Групи тварин	Біометричні показники	Загальний білірубін, мкмоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л	Жовчні кислоти, мкмоль/л	ГГТ, од/л
Контрольні	Коливання	7,6–9,9	2,1–2,3	11,1–12,6	5,4–11,2
	M±m	8,6±0,63	2,2±0,07	11,6±0,47	7,8±1,73
Інтактні	Коливання	7,6–10,3	1,9–2,2	8,9–9,5	5,3–10,0
	M±m	9,1±0,79	2,1±0,09	9,2±0,18	7,5±1,42
Дослідні	Коливання	18,6–23,9	0,7–1,2	46,8–71,0	74,2–98,0
	M±m	21,6±1,55	0,9±0,14	55,7±7,69	83,7±7,21
	p<	0,001	0,001	0,001	0,001

Примітка: p< дослідних порівняно з контрольними та інтактними.

У сироватці крові щурів, яким вводили CCl₄, високовірогідно ($p < 0,001$) знижувалася концентрація загального холестерину (табл.). Гіпохолестеринемія є ознакою порушення функції гепатоцитів, які виконують провідну роль у його синтезі та регуляції рівня в крові.

Жовчні кислоти утворюються в печінці. Вони синтезуються гепатоцитами із холестерину. Незважаючи на те, що у щурів дослідної групи рівень холестерину в крові є низьким, концентрація жовчних кислот у сироватці зростала ($p < 0,001$), порівняно до контрольних та інтактних, більш ніж у 5 разів (табл.). Це пояснюється порушенням секреції гепатоцитами жовчних кислот у жовчні капіляри, виникненням холестази та зниженням їх надходження у жовч. Отже, у хворих тварин розвивається холемія, яка характеризується накопиченням жовчних кислот, а також білірубину й інших компонентів жовчі у крові, що може спричинити інтоксикацію ними організму [6].

Активність ГГТ у сироватці крові хворих щурів зростала більш ніж у 10 разів ($p < 0,001$), порівняно з інтактними та контрольними тваринами (табл.). Це підтверджує ураження біліарної системи з можливою деструкцією клітин, які формують внутрішньопечінкові жовчні протоки, виникнення інтрагепатичного холестази, що й спричиняє активну елімінації ензиму в крові.

Висновки

Гостре експериментальне ураження печінки у щурів, викликане тетрахлорметаном, спричиняє порушення жовчоутворення та жовчовиділення. У крові хворих тварин значно зростає концентрація жовчних кислот та білірубину, що свідчить про порушення виділення їх гепатоцитами у жовчні капіляри, виникнення холестази та зниження надходження у жовч. Висока активність ГГТ у сироватці крові щурів вказує на пошкодження клітин, які формують внутрішньопечінкові жовчні протоки, та розвиток стази жовчі. У хворих щурів розвивається гіпохолестеринемія, що є ознакою порушення функції гепатоцитів.

Перспективи подальших досліджень. У наступних дослідженнях планується вивчити жовчоутворення та жовчовиділення у великої рогатої худоби.

V. V. Vlizlo, O. I. Prystupa

BILE FORMATION AND BILE SECRETION IN RATS WITH EXPERIMENTAL ACUTE LIVER DAMAGE

S u m m a r y

Results of total bilirubin content GGT activity cholesterol and bile acid concentration in blood serum of rats with acute liver damage caused by tetrachlormetan are presented. Acute experimental damage liver in rats, disturbs the bile formation and bile secretion. In the blood of diseased animals concentration of bile acids significantly increased, that indicates violation of the selection of bile acids in the bile capillaries by hepatocytes into cholestasis and reduced revenues in bile. Increased GGT activity in blood serum is a characteristic feature of injury of cells, that borm intrahepatic bile ducts and bile stasis. In diseased rats observed hypocholestinemia, which is sign hepatocytes dysfunction.

V. V. Vlizlo, O. I. Prystupa

ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЕ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЕ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

А н н о т а ц и я

В статье приведены результаты исследований содержания общего билирубина, холестерина и желчных кислот, а также активности ГГТ в крови крыс при остром экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном. Острое экспериментальное поражение печени у крыс ведет к нарушению желчеобразования и желчеотделения. В крови больных животных значительно возростала концентрация желчных кислот и билирубина, что свидетельствует о нарушении выделения их гепатоцитами в желчные капилляры, возникновение холестаза и снижении поступления в желчь. Высокая активность ГГТ в сыворотке крови крыс является признаком поражения клеток, формирующих интрагепатитные желчные протоки, и стаза желчи. У больных крыс развивается гипохолестеринемия, что свидетельствует о нарушении функции гепатоцитов.

1. *Левченко В. І.* Внутрішні хвороби тварин / В. І. Левченко, І. П. Кондрахін, М. О. Судаков та ін. ; За ред. В. І. Левченка. — Біла Церква, 2001. — Ч. 1. — С. 330–366.
2. *Левченко В. І.* Ветеринарна клінічна біохімія / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; За ред. В. І. Левченка, В. Л. Галяса. — Біла Церква, 2002. — С. 301–325.
3. *Горчакова Н. О.* Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, І. А. Зупанець та ін. ; за ред. О. В. Стефанова // Доклінічні дослідження лікарських засобів. — К. : Авіценна, 2001. — С. 210–222.
4. *Влізло В. В.* Дослідження пігментного обміну при діагностиці хвороб печінки // В. В. Влізло, Й. І. Княжицький, Л. Г. Слівінська та ін. // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. — Харків, 2001. — Вип. 9 (33), Ч. 2. — С. 164–167.
5. *Laine F.* Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption / F. Laine, C. Bendavid, R. Moirand // *Hepatology*. — 2004. — V. 39. — P. 1639–1646.
6. *Синельник О. Д.* Функциональные и морфологические изменения в изолированной печени под воздействием препаратов желчных кислот / О. Д. Синельник, Н. А. Карпезо // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии*. — 1998. — Т. 18, № 5. — С. 191–193.

Рецензент: завідувач лабораторії імунології Інституту біології тварин НААН, доктор ветеринарних наук, с. н. с. Віщур О. І.