

ВПЛИВ РЕЗЕКЦІЇ РІЗНИХ ОБ'ЄМІВ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ НА ЇЇ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ

Вступ. На сьогодні в клініках широко виконують резекцію печінки. Видалення великих її об'ємів призводить до розвитку різних пострезекційних ускладнень та змін жовчоутворення.

Мета дослідження – вивчити особливості жовчоутворювальної функції печінки при резекції різних об'ємів її паренхіми.

Методи дослідження. Дослідження проведено на 45 лабораторних статевозрілих білих щурах-самцях, яких поділили на 3 групи: 1-ша нараховувала 15 інтактних тварин; 2-га – 15 щурів після резекції 31,5 % паренхіми печінки; 3-тя – 15 тварин, у яких було видалено 58,1 % об'єму печінки. Через місяць від початку досліду за умов тіопенталового наркозу катетеризували спільну жовчну протоку і проводили забір жовчі протягом 1 год. При цьому розраховували інтенсивність секреції жовчі, в якій визначали концентрацію жовчних кислот: таурохолевої, глікохолевої, холевої, хенодезоксихолевої+дезоксихолевої, вміст фосфоліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів і протеїнів. Евтаназію тварин здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. Гістологічні мікропрепарати печінки досліджували світлооптично. Кількісні показники обробляли статистично.

Результати й обговорення. Резекція 58,1 % паренхіми печінки призводила до пострезекційної портальної гіпертензії, яка характеризувалася розширенням ворітної печінкової вени, повнокров'ям з дилатацією брижових вен, венозного русла тонкої і товстої кишок, асцитом, спленомегалією. Інтенсивність секреції жовчі за досліджуваних умов експерименту знизилася на 28,9 % порівняно з контролем, концентрація таурохолевої кислоти – на 21,5 %, глікохолевої – на 15,56 %, холевої – на 18,6 %, а хенодезоксихолевої+дезоксихолевої – на 16,2 %, концентрація фосфоліпідів – на 11,0 %, вільних жирних кислот – на 10,4 %, триацилгліцеролів – на 19,8 %, протеїнів – на 8,02 %. Світлооптично в мікропрепаратах печінки тварин 3-ї групи спостереження відмічали повнокров'я венозних судин, осередки гіпертрофії, дистрофії гепатоцитів, появу лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів та збільшення стромальних структур.

Висновок. Резекція лівої і правої бокових часток печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії та змін жовчоутворення і жовчовиділення, що характеризується зниженням інтенсивності секреції жовчі, концентрації жовчних кислот, фосфоліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів та протеїнів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: резекція печінки; жовчоутворення; жовчовиділення.

ВСТУП. На сьогодні в хірургічних стаціонарах лікувальних закладів широко виконують резекцію печінки. Це оперативне втручання здійснюють при доброякісних та злоякісних пухлинах, метастазах, травмах печінки, внутрішньопечінковому холангіолітіазі, альвеолярному ехінокозі, трансплантації печінки [1–3]. Резекція великих об'ємів печінки може призводити до розвитку різних пострезекційних ускладнень: кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, шлунка, прямої кишки, асцити, спленомегалії, вторинного гіперспленізму, паренхіматозної жовтяниці, печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, портосистемної енцефалопатії, пор-

© М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастирська, Л. В. Татарчук, 2019.

тальної гіпертензії, поліорганної недостатності [1, 2, 4, 5]. Видалення частини паренхіми печінки викликає дисфункцію вказаного органа, в тому числі й зміни жовчоутворення, що при резекції різних об'ємів паренхіми печінки недостатньо вивчено. Тому метою цього дослідження було вивчити особливості жовчоутворювальної функції печінки при резекції різних об'ємів її паренхіми.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчено особливості жовчоутворювальної функції печінки в 45 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, яких поділили на 3 групи: 1-ша нараховувала 15 інтактних практично здорових тварин;

2-га – 15 щурів після резекції лівої бокової частки печінки (31,5 % її паренхіми); 3-тя – 15 тварин після резекції правої та лівої бокових часток печінки (58,1 % її паренхіми). Через місяць від початку досліду за умов тіопенталового наркозу катетеризували спільну жовчну протоку і проводили забір жовчі протягом 1 год [6, 7]. При цьому розраховували інтенсивність секреції жовчі (ІСЖ), в якій визначали концентрацію жовчних кислот: таурохолевої (ТХК), глікохолевої (ГХК), холевої (ХК), хенодезоксихолевої+ дезоксихолевої (ХДХК+ДХК), вміст фосфоліпідів (ФЛ), вільних жирних кислот (ВЖК), триацилгліцеролів (ТГ) і протеїнів (П) [7–9]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. Вирізані шматочки печінки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, проводили через спирти зростаючої концентрації і поміщали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, за Ван-Гізон, Маллорі, толуїдиновим синім і досліджували світлооптично та морфометрично. Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили, дотримуючись основних принципів роботи з експериментальними тваринами, відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), а також Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (від 21.02.2006 р.) [10].

Кількісні показники обробляли статистично. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті STATISTICA (“StatSoft Inc.”, США). Різницю між порівнюваними величинами визначали за критеріями Стьюдента і Манна – Уїтні [11].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані кількісні показники, що характеризували жовчовиділення та жовчоутворення в печінці експериментальних тварин, наведено в таблиці. Під час усестороннього їх аналізу встановлено, що резекція 31,5 % паренхіми печінки суттєво не впливала на інтенсивність секреції жовчі, тобто концентрація жовчних кислот, фосфоліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів і протеїнів також суттєво не змінювалася після видалення лівої бокової частки печінки.

Резекція 58,1 % паренхіми печінки призвела до пострезекційної портальної гіпертензії, яка характеризувалася розширенням ворітної печінкової вени, повнокров'ям з дилатацією брижових вен, венозного русла тонкої і товстої кишок, асцитом, спленомегалією [12]. За цих умов експерименту досліджувані показники жовчоутворення виражено змінювалися. Так, ІСЖ з високою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) знизилася на 28,9 % порівняно з контролем. Також за даних експериментальних умов суттєво змінилася концентрація жовчних кислот. При цьому концентрація ТХК статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшилася на 21,5 %, ГХК – на 15,56 % ($p < 0,01$), ХК – на 18,6 % ($p < 0,001$), а ХДХК+ДХК – на 16,2 %.

Через місяць після резекції правої та лівої бокових часток печінки в жовчі суттєво змінилась концентрація фосфоліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів і протеїнів. Так, концентрація ФЛ з високою статистичною достовірністю ($p < 0,001$) знизилася на 11,0 %, ВЖК – на 10,4 % ($p < 0,001$), ТГ – на 19,8 % ($p < 0,001$), а П – на 8,02 % ($p < 0,01$).

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки тварин 3-ї групи спостереження (після резекції 58,1 % паренхіми печінки) відмічали повнокров'я венозних судин, осередки гіпертрофії, дистрофії гепатоцитів, появу лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів та збільшення стромальних структур.

Таблиця – Особливості жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки при резекції різних об'ємів її паренхіми ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження		
	1-ша	2-га	3-тя
ІСЖ, мл/(год×кг)	1,90±0,03	1,86±0,04	1,35±0,03***
ТХК, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	3,44±0,05	3,40±0,06	2,83±0,01***
ГХК, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	4,53±0,05	4,56±0,06	3,92±0,03**
ХК, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	0,510±0,004	0,520±0,006	0,430±0,004***
ХДХК+ДХК, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	0,322±0,003	0,340±0,006	0,277±0,002**
ФЛ, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	0,910±0,009	0,950±0,006	0,820±0,007***
ВЖК, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	0,540±0,005	0,520±0,005	0,489±0,004***
ТГ, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	0,290±0,002	0,270±0,003	0,242±0,002***
П, мкг·г ⁻¹ печінки·хв ⁻¹	8,75±0,09	8,80±0,09	8,10±0,07**

Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою.

ВИСНОВКИ. Ступінь порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки залежить від об'єму видаленої її паренхіми. Встановлено, що резекція лівої та правої бокових часток печінки призводить до пострезекційної

портальної гіпертензії та змін жовчоутворення і жовчовиділення, що характеризується зниженням інтенсивності секреції жовчі, концентрації жовчних кислот, фосфоліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів і протеїнів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вишневский В. А. Сегментарные резекции печени, отдаленные результаты при злокачественных опухолях печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, И. В. Казаков // Укр. Журн. Хірургії. – 2012. – № 1 (16). – С. 5–15.
2. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения / В. Д. Федоров, В. А. Вишневский, Н. А. Назаренко [и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 16–24.
3. Результати хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом ворітної вени / О. Г. Котенко, М. Я. Калита, О. В. Гриненко [та ін.] // Галицький лікар. вісн. – 2012. – № 19 (3). – С. 69–71.
4. Rahbari N. N. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury // *Surgery*. – 2011. – №149. – С. 713–724.
5. Могилевец Э. В. Портальная гипертензия, осложненная кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: современное состояние проблемы лечения и профилактики / Э. В. Могилевец, П. В. Горелик, О. И. Дубровщик // Укр. Журн. Хірургії. – 2018. – № 1 (36). – С. 67–72.
6. 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 клініч. і експерим. медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 48–54.
7. Masyuk A. The comparative study of the action of noradrenaline and other $[Ca^{2+}]$ regulating agents on bile secretion / A. Masyuk, S. Veselsky, S. Tukaev // *Liver and Nervous System. Falk Symposium No. 103. Freiburg (Germany)*. – 1997. – № 2. – P. 56.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФК МЗ Украины, 1994. – 46 с.
9. Ганиткевич Я. В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Карбач. – К. : Вища школа, 1995. – 136 с.
10. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резніков // *Ендокринологія*. – 2003. – № 1 (8). – С. 142–145.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в микро-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
12. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання структур дванадцятипалої кишки при резекції різних об'ємів печінки / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія "Медицина"*. – 2016. – № 1 (53). – С. 92–95.

REFERENCES

1. Vishnevskiy, V.A., Efanov, M.G., & Kazakov, I.V. (2012). Segmentarnye rezeksii pecheni, otdalennye rezultaty pri zlokachestvennykh opukholyakh pecheni [Segmental resections of liver, long-term results in malignant tumors of liver]. *Ukr. Zhurnal Khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, 1(16), 5-15 [in Russian].
2. Fedorov, V.D., Vishnevskiy, V.A., Nazarenko, N.A., Ikramov, R.Z., & Kozyrin, I.A. (2007). Osnovnye oslozhneniya obshirnykh rezektsiy pecheni i puti ikh preduprezhdeniya [The main complications of extensive liver resections and ways to prevent them]. *Byull. sibirskoy meditsyny – Bulletin of Siberian Medicine*, 4, 16-24 [in Russian].
3. Kotenko, O.H., Kalyta, M.Ya., Hrynenko, O.V., Popov, O.O., Korshak, O.O., & Husev, A.V. (2012). Rezultaty khirurhichnoho likuvannia hepatotseliuliarnoi kartsynomy z pukhlynnym trombozom voritnoi veny [Results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma

- with tumorous vein thrombosis]. *Halytskyi likars. visnyk – Galician Medicinal Herald*, 19 (3), 69-71 [in Ukrainian].
4. Rahbari, N.N., Garden, O.J., & Padbury, R. (2011). Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery. *Surgery*, 149, 713-724.
5. Mogilevets, E.V., Gorelik, P.V., & Dubrovshchik, O.I. (2018). Portalnaya gipertenziya, oslozhnennaya krovo-techeniem iz varikozno rasshirenykh ven pishchevoda i zheludka: sovremennoye sostoyanie problemy lecheniya i profilaktiki [Portal hypertension, complicated by bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach: the current state of the problem of treatment and prevention]. *Ukr. Zhurn. Khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, 1 (36), 67-72 [in Russian].
6. Hudyma, A.A., & Yarema, V.V. (2012). Porushennia zhovchoutvorennia i zhovchovydilennia v rannii period politravmy u tvaryn z riznoiu metabolizuvainoiu zdattistiu

pechinky [Violation of bile formation and bile excretion in the early period of polytrauma in animals with different metabolic capacity of the liver]. *Zdobutky klin. i eksperyment. medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2 (17), 48-54 [in Ukrainian].

7. Masyuk, A., Veselsky, S., & Tukaev, S. (1997). The comparative study of the action of noradrenaline and other $[Ca^{2+}]$ regulating agents on bile secretion. *Liver and Nervous System. Falk Symposium № 103. Freiburg (Germany)*, 2, 56.

8. Drogovoz, S.M., Salnikova, S.I., Skakun, N.P. & Slyshkov, V.V. (1994). *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimentalnomu izucheniyu zhelchegonnoy, kholelithicheskoy, kholelithiaznoy i gepatoprotekturnoy aktivnosti novykh lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the experimental study of the choleric, cholelithiasis and hepatoprotective activity of new drugs]*. Kyiv: FK MZ Ukrainy [in Russian].

9. Ganitkevich, Ia.V., & Karbach, Ya.I. (1995). *Issledovanie zhelchi. Biokhimicheskie i biofizicheskie metody*

[The study of bile. Biochemical and biophysical methods]. Kyiv: Vyshcha shkola [in Russian].

10. Reznikov, O.H. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 1 (8), 142-145 [in Ukrainian].

11. Lapach, S.N. Chubenko, A.V., & Babich, P.N. (2001). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].

12. Hnatiuk, M.S., Tatarчук, L.V., & Yasinovskiy, O.B. (2016). Morfometrychna otsinka osoblyvostei remodelivannia struktur dvanadtsiatypaloi kyshky pry rezektsii riznykh obiemiv pechinky [Morphometric evaluation of the peculiarities of duodenal structures remodeling in resection of various liver volumes]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya "Medytsyna" – Scientific Journal of Uzhhorod University. Series "Medicine"*, 1 (53), 92-95 [in Ukrainian].

М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастырская, Л. В. Татарчук

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
МОЗ УКРАИНЫ

ВЛИЯНИЕ РЕЗЕКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ОБЪЕМОВ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ НА ЕЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ

Резюме

Вступление. На сегодня в клиниках широко выполняют резекцию печени. Удаление больших ее объемов приводит к развитию различных пострезекционных осложнений и изменениям желчеобразования.

Цель исследования – изучить особенности желчеобразующей функции печени при резекции различных объемов ее паренхимы.

Методы исследования. Исследование проведено на 45 лабораторных половозрелых белых крысах-самцах, которых разделили на 3 группы: 1-я насчитывала 15 интактных животных; 2-я – 15 крыс после резекции 31,5 % паренхимы печени; 3-я – 15 животных, у которых было удалено 58,1 % объема печени. Через месяц после начала опыта в условиях тиопенталового наркоза катетеризировали общий желчный проток и проводили забор желчи в течение 1 ч. При этом рассчитывали интенсивность секреции желчи, в которой определяли концентрацию желчных кислот: таурохолевой, гликохолевой, холевой, хенодесоксихолевой+десоксихолевой, содержание фосфолипидов, свободных жирных кислот, триацилглицеролов и протеинов. Эвтаназию животных осуществляли путем кровопускания в условиях тиопенталового наркоза через месяц от начала эксперимента. Гистологические микропрепараты печени исследовали светооптически. Количественные показатели обрабатывали статистически.

Результаты и обсуждение. Резекция 58,1 % паренхимы печени приводила к пострезекционной портальной гипертензии, которая характеризовалась расширением воротной печеночной вены, полнокровием с дилатацией брыжеечных вен, венозного русла тонкой и толстой кишок, асцитом, спленомегалией. Интенсивность секреции желчи в исследуемых условиях эксперимента снизилась на 28,9 % по сравнению с контролем, концентрация таурохолевой кислоты – на 21,5 %, гликохолевой – на 15,56 %, холевой – на 18,6 %, а хенодесоксихолевой+десоксихолевой – на 16,2 %, концентрация фосфолипидов – на 11,0 %, свободных жирных кислот – на 10,4 %, триацилглицеролов – на 19,8 %, протеинов – на 8,02 %. Светооптически в микропрепаратах печени животных 3-й группы наблюдения отмечали полнокровие венозных сосудов, очаги гипертрофии, дистрофии гепатоцитов, появление лимфоидно-гистиоцитарных инфильтратов и увеличение стромальных структур.

Вывод. Резекция левой и правой боковых долей печени приводит к пострезекционной портальной гипертензии и изменениям желчеобразования и желчевыделения, что характеризуется снижением интенсивности секреции желчи, концентрации желчных кислот, фосфолипидов, свободных жирных кислот, триацилглицеролов и протеинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резекция печени; желчеобразование; желчевыделение.

INFLUENCE OF RESECTION OF DIFFERENT VOLUMES OF LIVER PARENCHYMA ON ITS BILE-FORMING FUNCTION

Summary

Introduction. Liver resection is widely performed in clinics today. Removal of large amounts of liver leads to various postresection complications and to changes of bile formation.

The aim of the study – to learn the peculiarities of bile-forming function of liver in resection of various volumes of its parenchyma.

Research Methods. The research was conducted on 45 male lab rats, which were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 15 intact animals, group 2 – 15 rats after resection of 31.5 % of liver parenchyma, group 3 – 15 animals after removal of 58.1 % of the volume of liver. In 1 month after the beginning of the experiment under thiopental anesthesia, the common bile duct was catheterised and the bile was taken for 1 hour. Intensity of bile secretion was calculated, concentration of bile acids: taurocholic, glycocholic, cholic, chenodeoxycholic + deoxycholic, content of phospholipids, free fatty acids, triglycerides and proteins were determined. Euthanasia of experimental animals was carried out via bloodletting under thiopental anesthesia in a month from the beginning of the experiment. Histologic micronutrients of the liver were studied light-optically. Quantitative indicators were processed statistically.

Results and Discussion. Resection of 58.1 % of liver parenchyma led to postresection portal hypertension, which is characterized by enlargement of the hepatic portal vein, plethora with dilatation of mesentery veins, venous vessels of the small and large intestines, ascites, splenomegaly. The intensity of bile secretion decreased by 28.9 % compared to the control, the concentration of taurocholic acid decreased by 21.5 %, glycocholic – by 15.56 %, cholic – by 18.6 %, and chenodeoxycholic+deoxycholic – by 16.2 %, the concentration of phospholipids decreased by 11.0 %, free fatty acids – by 10.4 %, triglycerides – by 19.8 %, and proteins – by 8.02 %. Light-optically there was a plethora of venous vessels, areas of hepatocytes hypertrophy and dystrophy, the appearance of lymphoid-histiocytic infiltrates and increased stromal structures in micropreparations of the liver in group 3.

Conclusion. Resection of the left and right lateral lobes of liver leads to postresection portal hypertension and changes in bile formation and bile excretion, which is characterized by a decrease in the intensity of bile secretion, decrease in the amount of bile acids, phospholipids, free fatty acids, triglycerides and proteins.

KEY WORDS: liver resection; bile formation; bile excretion.

Отримано 04.06.19

Адреса для листування: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua.