

Роль хронічної інтоксикації солями міді й цинку в патогенезі порушень жовчоутворювальної функції печінки в умовах механічної травми різної тяжкості

L. Ye. KOPACH, A. A. HUDYMA, I. M. HARASYMIV

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"

ROLE OF CHRONIC INTOXICATION BY SALTS OF COPPER AND ZINC IN THE PATHOGENESIS OF LIVER CHOLOGENETIC FUNCTION IN MECHANICAL TRAUMA CONDITIONS OF VARYING SEVERITYS

Механічна травма різного ступеня тяжкості зумовлює порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням вмісту в жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину, особливо на тлі травми середнього і важкого ступенів. Попередня інтоксикація солями міді й цинку поглиблює порушення жовчоутворювальної функції печінки, зумовлені механічною травмою. Вони істотно більші порівняно з неотруєними тваринами після травми середнього ступеня через 7 діб і в усі терміни спостереження на тлі тяжкої травми.

Mechanical injury of varying severity of liver chologenetic function leads to disruption of liver function, manifested by a decrease in the content of total bile acids and direct bilirubin, especially given the injuries of medium and severe. Previous intoxication salts of copper and zinc deepens violation liver chologenetic function due to mechanical trauma. They are significantly higher compared to animals after injury neotruyenyumy average degree after 7 days and in all periods of observation against the background of severe injury.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Останніми роками травматизм в Україні і світі став займати одне з провідних місць у структурі інвалідності та смертності населення [8]. На тлі тяжкої травми нерідко виникає травматична хвороба, яка супроводжується розвитком поліорганної недостатності, що стає безпосередньою причиною смерті [1]. Тому моніторинг її виникнення, профілактика і вчасна корекція належать до ключових проблем допомоги травмованим постраждалим.

У патогенезі поліорганної недостатності важлива роль відводиться надходженню медіаторів запалення в судинне русло із розвитком системної відповіді організму на запалення [9]. Фазовість перебігу цього процесу, відсутність чітких критеріїв його прогнозування й ефективних тактик лікування наводять на думку про роль індивідуальних особливостей організму у проявах травматичної хвороби [10]. У ряді попередніх робіт ми довели можливість впливу на цей патологічний процес зовнішніх антропогенних чинників, зокрема солей міді й цинку, які визначають загальну реактивність та резис-

тентність організму і належать до факторів ризику багатьох захворювань [8, 11].

Ці солі є найпоширенішими по всій території України і становлять серйозну екологічну проблему [6]. Однак роль хронічної інтоксикації ними у патогенезі розвитку поліорганної дисфункції і недостатності на фоні механічної травми вивчена недостатньо.

Мета роботи: з'ясувати роль хронічної інтоксикації солями міді й цинку в патогенезі порушень жовчоутворювальної функції печінки в умовах механічної травми різної тяжкості.

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 150 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Хронічну інтоксикацію сульфатами міді й цинку виконували шляхом щоденного введення у шлунок через зонд їх розчинів у дозі по 5 мг·кг⁻¹ у перерахунку на метал один раз на добу [5]. Через 14 діб в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг⁻¹ маси тіла) у тварин першої дослідної групи (72 особини) моделювали скелетну травму різної тяжкості: легку – перелом одного стегна; середнього ступеня тяж-

кості – додатково викликали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми; тяжку травму – додатково ламали суміжне стегно [2]. У другій дослідній групі (72 особи) моделювали скелетну травму без отруєння солями важких металів. Контрольними стали інтактні тварини (6 особин). У тварин через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (60 мг·кг⁻¹ маси тіла) досліджували жовчовидільну функцію печінки – як індикатора розвитку поліорганної дисфункції. У тварин катетеризували загальну жовчну протоку й протягом 1 год забирали жовч, в якій відповідно до рекомендацій [4] визначали вміст загальних жовчних кислот і прямого білірубину, що відображають синтетичну здатність ферментів мікросом гепатоцитів.

Отримані цифрові дані підлягали статистичному аналізу. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з таблиці 1, після травми легкого ступеня в неотруєних тварин відмічали статистично достовірне зростання вмісту в жовчі загальних жовчних кислот у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 19,1 % (p<0,05), через 3 доби – на 14,7 % (p<0,05), через 7 діб – на 39,1 % (p<0,001). На тлі інтоксикації в усі терміни спостереження істотних відмінностей величини цього показника стосовно контрольної групи не відмічали (p>0,05). При цьому в отруєних тварин через 3 і 7 діб вміст у жовчі загальних жовчних кислот виявився статистично достовірною меншим, ніж в неотруєних: відповідно, на 16,7 % (p<0,01) і на 34,5 % (p<0,001).

На тлі травми середнього ступеня тяжкості в неотруєних тварин через 1 і 7 діб величина досліджуваного показника знаходилася на рівні контрольної групи (p>0,05). Через 3 доби вона статистично достовірно зменшувалася (на 25,7 %, p<0,01). В отруєних тварин у всі терміни спостереження вміст у жовчі загальних жовчних кислот був істотно меншим, ніж в контролі: відповідно, на 20,0 % (p<0,01), на 36,0 % (p<0,001) і на 24,0 % (p<0,01). Порівнюючи обидві дослідні групи, було встановлено, що через 1 добу посттравматичного періоду в отруєних тварин досліджуваній показник стосовно групи неотруєних тварин мав тенденцію до меншої величини (на 15,9 %, p<0,10). Через 3 доби істотних відмінностей між групами порівняння не спостерігали. Через 7 діб на тлі інтоксикації вміст у жовчі загальних жовчних кислот виявився статистично достовірно меншим (на 14,5 %, p<0,05).

Після тяжкої травми в неотруєних тварин досліджуваній показник вірогідно знижувався стосовно контрольної групи через 3 і 7 діб: відповідно, на 33,3 % (p<0,001) і на 21,8 % (p<0,01). Через 1 добу істотних відмінностей між цими групами не спостерігали (p>0,05). На фоні отруєння солями міді й цинку відмічали значне зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 41,8 % (p<0,001), через 3 доби – на 45,8 % (p<0,001), через 7 діб – на 46,7 % (p<0,001). У всі ці терміни у групі отруєних тварин вміст у жовчі загальних жовчних кислот виявився статистично достовірно меншим, ніж у неотруєних тварин: відповідно, на 33,5 % (p<0,001), на 18,7 % (p<0,05) та на 31,8 % (p<0,001).

Вміст у жовчі прямого білірубину (табл. 2) на тлі травми легкого ступеня у групі неотруєних тварин виявився статистично достовірно меншим від контролю тільки через 3 доби посттравматичного

Таблиця 1. Вміст у жовчі загальних жовчних кислот в умовах скелетної травми різної тяжкості на тлі інтоксикації солями міді й цинку (M±m)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = (2,25±0,10) г·л ⁻¹ (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	2,68±0,14* (n=6)	2,58±0,07* (n=6)	3,13±0,14*** (n=6)
	Солі міді й цинку	2,38±0,14 (n=6)	2,15±0,08 (n=6)	2,05±0,10 (n=6)
p		>0,05	<0,01	<0,001
Середнього ступеня	Відсутня	2,14±0,16 (n=7)	1,67±0,12** (n=7)	2,00±0,09 (n=6)
	Солі міді й цинку	1,80±0,09*** (n=6)	1,44±0,05*** (n=5)	1,71±0,07*** (n=5)
p		<0,10	>0,05	<0,05
Тяжкого ступеня	Відсутня	1,97±0,11 (n=8)	1,50±0,10*** (n=8)	1,76±0,11** (n=8)
	Солі міді й цинку	1,31±0,05*** (n=7)	1,22±0,05*** (n=7)	1,20±0,05*** (n=6)
p		<0,001	<0,05	<0,001

Примітка. Тут і в табл. 2: *# – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; # – p<0,10); p – достовірність відмінностей між групами отруєних і неотруєних тварин.

Таблиця 2. Динаміка вмісту прямого білірубину жовчі в умовах скелетної травми різної тяжкості на тлі інтоксикації солями міді й цинку (M±m)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = (67,58±3,68) мкмоль·л ⁻¹ (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	62,60±3,36 (n=6)	55,60±1,92* (n=6)	64,02±2,62 (n=6)
	Соли міді й цинку	59,10±3,15 (n=6)	47,23±4,38** (n=6)	51,03±2,43** (n=6)
p		>0,05	>0,05	<0,01
Середнього ступеня	Відсутня	47,36±3,59** (n=7)	43,47±4,24** (n=7)	57,03±1,81* (n=6)
	Соли міді й цинку	46,70±4,17** (n=6)	35,86±2,37*** (n=5)	44,58±2,50*** (n=5)
p		>0,05	>0,05	<0,01
Тяжкого ступеня	Відсутня	52,16±2,53** (n=8)	34,88±2,89*** (n=8)	60,35±2,01 (n=8)
	Соли міді й цинку	41,79±2,86*** (n=7)	32,53±1,95*** (n=7)	33,03±2,23*** (n=6)
p		<0,05	>0,05	<0,001

періоду (на 17,7 %, $p < 0,05$). В інші терміни показник був нижчим від контролю, проте результат виявився статистично недостовірним ($p > 0,05$). В отруєних тварин відмічали більш виражене зниження величини досліджуваного показника, й через 3 і 7 діб він був вірогідно нижчим, ніж у контролі (відповідно, на 30,1 і 24,5 %, $p < 0,01$). Порівняння обох дослідних груп показало, що тільки через 7 діб вміст у жовчі прямого білірубину виявився істотно меншим у групі тварин з інтоксикацією солями важких металів (на 20,3 %, $p < 0,01$).

На фоні травми середнього ступеня були значніші відхилення. В неотруєних тварин у всі терміни спостереження досліджуваній показник виявився суттєво меншим від контролю (відповідно, на 29,9 %, $p < 0,01$; на 35,7 %, $p < 0,001$; на 15,6 %, $p < 0,05$). Інтоксикація призводила до більших відхилень цього показника стосовно контрольної групи ($p < 0,01-0,001$). Проте тільки через 7 діб він був статистично достовірно меншим, ніж в неотруєних тварин (на 21,8 %, $p < 0,01$).

Після тяжкої травми в неотруєних тварин відмічали зниження вмісту в жовчі прямого білірубину з першої до третьої доби, досягаючи 51,6 % від рівня контрольної групи ($p < 0,001$). В подальшому показник збільшувався й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). На фоні інтоксикації солями важких металів спостерігали значне зниження досліджуваного показника у всі терміни спостереження: відповідно, на 38,2, 51,9 і 51,1 % ($p < 0,001$). Через 1 і 7 діб вміст у жовчі прямого білірубину був статистично достовірно меншим, ніж у неотруєних тварин (відповідно, на 19,9 %, $p < 0,05$ і на 45,3 %, $p < 0,001$).

Таким чином, механічна травма призводить до істотних відхилень вмісту в жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину. На фоні травми легкого ступеня відмічається посилення жовчоутворювальної функції печінки, що було яскраво вид-

но за вмістом загальних жовчних кислот, який у всі терміни спостереження зростав стосовно контрольної групи. Ймовірно, посиленню цієї функції сприяла системна мобілізація резервних можливостей організму. Проте після травми середнього і тяжкого ступенів досліджувані показники значно знижувалися, особливо через 3 доби посттравматичного періоду. Через 7 діб величини цих показників збільшувалися, проте в більшості випадків не досягали рівня контролю.

Попередня інтоксикація солями міді й цинку зумовлювала більші відхилення вже після травми легкого ступеня, особливо за вмістом у жовчі прямого білірубину. Після травми середнього ступеня зміни були більшими, проте відмінності стосовно неотруєних тварин виявилися статистично значущими тільки через 7 діб посттравматичного періоду. Ще більші відхилення зумовлювала тяжка травма. При цьому вірогідні відхилення порівняно із неотруєними тваринами спостерігалися практично у всі терміни спостереження.

Отже, механічна травма із зростанням тяжкості більше пригнічує функціональний стан печінки завдяки системному впливу, ймовірно, через прозапальні цитокіни та розвиток гіпоксії, що зумовлено крововтратою. Зменшення утворення загальних жовчних кислот і прямого білірубину дозволяє стверджувати, що у патогенезі модельованих пошкоджень має місце ураження мембран ендоплазматичного ретикулу гепатоцитів, де відбувається синтез досліджуваних сполук [3]. На фоні попередньої інтоксикації солями міді й цинку відхилення були більшими. Отриманий результат можна пояснити з позицій прооксидантного та цитолітичного впливу солей міді й цинку [6]. Адже інтенсифікація ліпопероксидації передусім торкається ендоплазматичних мембран.

На основі отриманих даних можна припустити, що хронічне отруєння цими солями сприятиме роз-

витку поліорганної дисфункції, що слід після ретельного експериментального вивчення враховувати при лікуванні травмованих пацієнтів.

Висновки. 1. Механічна травма різного ступеня тяжкості зумовлює порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням вмісту в жовчі загальних жовчних кислот і пря-

мого білірубіну, особливо на тлі травми середнього і важкого ступенів.

2. Попередня інтоксикація солями міді й цинку поглиблює порушення жовчоутворювальної функції печінки, зумовлені механічною травмою. Вони істотно більші порівняно з неотруєними тваринами після травми середнього ступеня через 7 діб і в усі терміни спостереження на тлі важкої травми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова О. С. Факторный анализ проявлений полиорганной недостаточности и их роли в наступлении неблагоприятного исхода у пострадавших с сочетанной травмой живота / О. С. Александрова, Ю. М. Гаин // Медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
2. Вологовська Н. В. Особливості апоптозу печінкових макрофагів під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості у білих щурів / Н. В. Вологовська, А. А. Гудима // Клініко-експериментальна патологія. – 2012. – Т 11, № 3(41), ч. 1. – С. 24–26.
3. Вологовська Н. В. Роль гемічної гіпоксії в патогенезі порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки на тлі скелетної травми в ранньому посттравматичному періоді / Н. В. Вологовська, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 2 (15). – С. 31–33.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – С. 348.
5. Засєкін Д. А. Використання лабораторних білих щурів для створення біологічного об'єкту з підвищеним вмістом важких металів / Д. А. Засєкін, І. В. Калінін // Наук. вісник НАУ. – 1999. – Вип. 19. – С. 21–24.
6. Засєкін Д. А. Розвиток патологічного процесу у тварин за умов отруєння їх організму солями важких металів / Д. А. Засєкін // Наук. вісник НАУ. – 2001. – Вип. 42. – С. 90–95.
7. Актуальні питання організації і надання ургентної допомоги при торакоабдомінальній травмі / Я. Г. Колкін, І. В. Мухін, В. В. Хацько [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 145–148.
8. Копач О. Є. Антиоксидантно-прооксидантний баланс при скелетній травмі різного ступеня тяжкості на тлі хронічної інтоксикації солями міді і цинку // О. Є. Копач, І. М. Гарасимів // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 4 (34). – С. 137–141.
9. 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. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.
10. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / Г. Г. Рощин, Н. Р. Малыш, И. П. Шлапак [и др.] // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27–32.
11. Kopach O. E. Effect of salts of copper and zinc on dynamics cytolytic process in mechanical trauma varying severity / O. E. Kopach, A. A. Gudyma // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (10). – P. 225–232.

Отримано 21.11.13