

# STATE OF THE TISSUE RESPIRATION OF ANIMALS WITH ACUTE HYPOXIC HYPOXIA UNDER THE EFFECT OF LIPOSOMAS

Introduction of liposomas has been studied in experiments on Wistar rats for its effect on oxygen demand by tissues of the brain great hemispheres, lungs, liver and femoral muscle under acute hypoxic hypoxia due to inhalation by an animal of gas mixtures containing of 6.7—7.1 % of O<sub>2</sub>. It is shown that after introduction of phospholipid liposomas as a lipin preparation against a background of acute and grave forms of hypoxic hypoxia the oxygen demand of tissues remains practically at the level of control values. This proves absence of the tissue oxygen debt that usually develops at hypoxic states. It is concluded that the organism tissues in the presence of liposomas do not practically suffer from the oxygen deficiency and introduction of lipin may be effective to prevent from development of the secondary tissue hypoxia.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Брыгинский С. А., Зубаренко А. В., Лишко В. К. и др. Особенности течения гипоксического состояния при введении липосом // Докл. АН СССР.— 1986.— 291, № 4.— С. 1022—1024.
2. Брыгинский С. А., Зубаренко А. В., Лишко В. К. и др. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1988.— 106, № 10.— С. 421—424.
3. Емельянов Н. А. Измерение выделения или поглощения газов волюметрическим методом с помощью аппарата Варбурга // Укр. біохім. журн.— 1971.— 43, № 3.— С. 390—392.
4. Пожаров В. П., Миняйленко Т. Д., Стефанов А. В. и др. Некоторые физиологические механизмы антигипоксического действия липосом // Физиол. журн. СССР.— 1990.— 76, № 7.— С. 897—902.
5. Середенко М. М. Коррекция нарушений механизмов транспорта кислорода при гипоксии путем применения липосом // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всесоюз. съезда патофизиологов, Кишинев, 3—6 окт. 1989 г., т. II.— М.: Б. и., 1989.— С. 503.
6. Середенко М. М., Стефанов А. В., Пожаров В. П. и др. Механизмы повышения резистентности организма к гипоксии при введении липосом // Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы: Тез. докл. Всесоюз. конф., посв. 90-летию со дня рождения акад. АМН СССР Н. Н. Сиротинина, Киев, 15—18 июня, 1987 г.— Киев: Б. и., 1987.— С. 233—234.
7. Стефанов А. В. Распределение липосом в организме в норме и в условиях гипоксической гипоксии // Там же.— С. 234—235.
8. Seredenko M. M. Ways to correct disturbances of oxygen transport under hypoxia // Abstr. Const. Congr. Internat. Soc. Pathophysiology, Moscow, May 28—June 1, 1991.— Moscow, 1991.— P. 326.

Ин-т фізіології ім. О. О. Богомольця,  
АН України, Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 24.02.93

УДК 612.357.71+616.357.71:616—092

В. А. Березовський, Т. Д. Никула, О. Б. Динник,  
І. В. Павлик, О. М. Кориченський

## Роль жовчних кислот у регуляції наповнення жовчного міхура людини

С помощью ежесуточной эхохолецистометрии исследовано влияние искусственного увеличения пула желчных кислот (ЖК) в результате приема препаратов дегидрохолевой, хенодезоксихолевой кислот и су-

© В. А. БЕРЕЗОВСЬКИЙ, Т. Д. НИКУЛА, О. Б. ДИННИК, І. В. ПАВЛИК,  
О. М. КОРИЧЕНСЬКИЙ, 1993

ISSN 0201—8489. Физиол. журн. 1993. Т. 39, № 4

103

гіпоксії споживання  
ачно зростало (таб-  
их півкуль головного  
і (на 33 %), ще мен-  
канині легень ніяких  
я O<sub>2</sub> у постгіпоксич-  
ся тим, що при не-  
киснева заборгова-  
O<sub>2</sub> (умов нормоксії  
більш інтенсивним,  
всім зрозуміло, чому  
ка у тканині легень.  
при такому важкому  
мі під час дихання  
O<sub>2</sub> (приблизно 7 %) )  
ших тканин надхо-

ної гіпоксії важкого  
сліджуваних тканин  
живання O<sub>2</sub> у постгі-  
його рівень у конт-  
ечінки і не відрізня-  
к так, незрозумілим  
все ж таки можна  
оль) зростання спо-

редньо додавали до  
, було встановлено,  
оживання O<sub>2</sub> вказа-

, що після введення  
викул-ліпосом у виг-  
гіпоксичної гіпоксії  
ся на рівні конт-  
свідчить про відсут-  
невої заборгованості  
ліпосом та співпадає  
відносну нормаліза-  
я O<sub>2</sub> цілісним орга-  
нааявності ліпосом  
д дефіциту кисню.  
них м'язів та голов-  
оджується з даними  
ліпосом вони нако-  
пальної системи (пе-

нь можна дійти вис-  
и у вигляді препара-  
метою профілактики

2-год<sup>-1</sup>. мг сухої тканини

| ові м'язи | Печінка   |
|-----------|-----------|
| ±0,2      | 3,3±0,1   |
| ±0,1**    | 4,4±0,1** |
| ±0,1      | 3,7±0,1*  |

п. журн. 1993. Т. 39, № 4

хой желчи на регуляцию наполнения желчного пузыря (ЖП) натощак у 22 здоровых пациентов и 179 — больных хроническим холециститом. У 55 больных холециститом исследовали наполнение ЖП в условиях искусственной секвестрации ЖК при дуоденальном зондировании, энтеросорбции и холатогенной диарее. Доказано, что увеличение пула ЖК приводит к увеличению наполнения ЖП натощак, а уменьшение пула, — наоборот, к уменьшению его наполнения. Таким образом, выяснено, что размер пула ЖК в организме человека является важным гуморальным фактором в физиологическом механизме регуляции наполнения ЖП.

## Вступ

Відомо, що жовчні кислоти (ЖК) виконують в організмі важливі фізіологічні функції [1, 4, 8]. Відносно біліарної системи чільне місце відводиться ЖК як факторам, що забезпечують сольобілізацію холестерину жовчі, особливо в порожнині жовчного міхура (ЖМ), та регулюють холерез через утворення у печінці кислотозалежної фракції жовчі [8, 11].

Міру наповнення ЖМ натщесерце традиційно пов'язують із впливом вегетативної нервової системи (ВНС) та інтестинальних гормонів на тонус ЖМ і сфінктерного апарату жовчних протоків [2, 9, 15, 17]. Можливості впливу ЖК на резервуарну та резорбтивну функції ЖМ приділяється мало уваги [5, 8, 11, 16]. Проте всмоктувальна властивість слизової оболонки ЖМ у нормі обмежена, а за умов хронічного запалення вона ще й прогресивно знижується [10, 12]. В попередніх дослідженнях нами показано, що міра наповнення ЖМ за умов стимулювання холерезу дегідрохолевою кислотою в нічну міжперетравлюючу паузу збільшується [7], хоча відомо, що самі ЖК посилюють резорбтивну функцію ЖМ [16]. При хенотерапії холелітіазу також відзначено зростання розмірів ЖМ натщесерце. Проте автори розглядають цей факт як послаблення тонусу ЖМ під впливом зниження концентрації холецистокініну, обумовленого дією препаратів ЖК на дванадцятипалу кишку, і аж ніяк не змінами холерезу [17].

Виникає питання: якщо збільшення загальної кількості ЖК в організмі після введення препаратів ЖК іззовні збільшує наповнення ЖМ натщесерце, то чи не відбудеться протилежне явище — зменшення наповнення ЖМ натщесерце при штучному зменшенні пулу ЖК шляхом секвестрації власних ЖК організму?

Мета нашого дослідження — вивчити можливість регуляції наповнення ЖМ натщесерце цілеспрямованим впливом на пул ЖК в організмі людини.

## Методика

Обстежено 22 практично здорові особи віком від 16 до 35 років (14 жінок і 8 чоловіків) та 179 хворих на хронічний холецистит у фазу нестійкої ремісії віком від 18 до 72 років (117 жінок та 62 чоловіка). У 56 осіб при ультразвуковому обстеженні виявлені камені ЖМ. За напрямком впливу на стан ентерогепатичної циркуляції ЖК обстежуваних умовно розподілили на дві групи. У обстежуваних I групи збільшували пул ЖК, II групи — зменшували. Під пулом ЖК розуміли загальну кількість ЖК в організмі людини [4].

Збільшували пул ЖК у здорових та хворих на хронічний холецистит вживанням препаратів ЖК: дегідрохолевої кислоти (10 мг/кг за добу) 14 здоровими (I' група) і 34 хворими (I'' група), хенодзоксихолевої кислоти — хенофальку чи хенохолу — (15 мг/кг за добу) 8 здоровими (I''' група) і 52 хворими (I'''' група), а також препарат ліофілізованої жовчі — ліобіл (15 мг/кг за добу) 14 хворими (I'''''' група). Препарати призначали протягом доби: пообіддя, ввечері і на ніч. Хе-

нодзоксикхолеву приймати і в под

Пул ЖК з дуоденальному з рих (II' група), 40 %-вого розчи вуглецевий гемо нально (II'' гру

Міру наповн лецистографії ( найбільшого пов ехографію ЖМ ттщесерце оцінюо ЖК напередодн ранку.

Для контро хворих на холе на пул ЖК в орг

## Результати та їх

Аналіз одержан ганізмі вірогідн і I'''''' групах  $16,5 \pm 0,4$  ( $P < 0$  повідно, тобто (групи (I' та I' вано: від  $12,6 \pm 0,6$  см<sup>2</sup> відпо му хенодзоксик на хронічний х натщесерце на

Зменшення сорбції, супров ттщесерце у гру і від  $16,4 \pm 0,9$  пацієнтів при 3-ю — 4-у добу в калі. У нас значне зменш  $11,5 \text{ см}^2 \pm 0,6$  с ЖК в організм хронічний холе коливання нап статистично вір  $\pm 1,3$ , через  $1 > 0,05$ ). У цьо мовлені кількіс ції і біосинтезу шується при на містять значну логічних секвес

Традиційно го ВНС [2, 5, вплив має бути можна вважати молодший меха відіграє значну проте основою в тому числі вла

нодезоксихолеву кислоту (в тій же дозі) пацієнти продовжували приймати і в подальшому (хенотерапія).

Пул ЖК зменшували секвестрацією жовчі з кишечника при дуоденальному зондуванні з 50 мл 40 %-вого розчину сорбіту у 35 хворих (II' група), або ж призначаючи ранком натщесерце суміш 50 мл 40 %-вого розчину сорбіту і 10 г вуглецевого сорбенту (сферичний вуглецевий гемосорбент — СВГС) для зв'язування ЖК інтрадуоденально (II'' група) з 20 хворих [14].

Міру наповнення ЖМ визначали за результатами подової ехохолестистографії (ПЕХГ), на холецистограмі якої вимірювали площу найбільшого повздовжнього перетину органу. Спочатку здійснювали ехографію ЖМ натщесерце за вихідних умов. Другої доби зранку натщесерце оцінювали наповнення ЖМ після впливу препаратів на пул ЖК напередодні. При хенотерапії ехографію здійснювали кожного ранку.

Для контролю провадили ПЕХГ протягом 3 діб у II''' групі з 24 хворих на холецистит, які не мали жодного цілеспрямованого впливу на пул ЖК в організмі.

### Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів показав, що збільшення пулу ЖК в організмі вірогідно підвищує міру наповнення ЖМ натщесерце у I'', I''' і I'''' групам від  $12,7 \pm 0,7$  до  $15,8 \pm 0,9$  ( $P < 0,01$ ), від  $13,0 \pm 0,4$  до  $16,5 \pm 0,4$  ( $P < 0,001$ ), від  $14,0 \pm 1,2$  до  $17,7 \text{ см}^2 \pm 1,3 \text{ см}^2$  ( $P < 0,05$ ) відповідно, тобто тільки у хворих на хронічний холецистит. У здорових (групи I' та I''') вірогідного приросту наповнення ЖМ не зареєстровано: від  $12,6 \pm 0,5$  до  $12,5 \pm 0,6$  ( $P > 0,1$ ) від  $11,4 \pm 0,5$  до  $11,8 \text{ см}^2 \pm 0,6 \text{ см}^2$  відповідно ( $P > 0,1$ ). Таким чином, при продовженні прийому хенодезоксихолевої кислоти істотні зміни знайдено тільки у хворих на хронічний холецистит і відбулося подальше зростання площі ЖМ натщесерце на другий день до  $18,3 \text{ см}^2 \pm 0,7 \text{ см}^2$  ( $P < 0,001$ ).

Зменшення пулу ЖК при дуоденальному зондуванні, або ентеросорбції, супроводжувалося вірогідним зниженням наповнення ЖМ натщесерце у групах II' і II'' від  $15,1 \pm 0,8$  до  $12,6 \text{ см}^2 \pm 0,6 \text{ см}^2$  ( $P < 0,05$ ) і від  $16,4 \pm 0,9$  до  $12,0 \text{ см}^2 \pm 0,7 \text{ см}^2$  відповідно ( $P < 0,001$ ). У 25 з 52 пацієнтів при подальшому прийомі хенодезоксихолевої кислоти на 3-ю — 4-у добу виникала холатогенна діарея з високим вмістом жовчі в калі. У наступну добу після діареї ехохолестистографія показала значне зменшення наповнення ЖМ натщесерце від  $16,8 \pm 0,7$  до  $11,5 \text{ см}^2 \pm 0,6 \text{ см}^2$  ( $P < 0,001$ ). Це може свідчити про зменшення пулу ЖК в організмі за рахунок втрати їх частки при діареї. У хворих на хронічний холецистит без будь-якого впливу на пул ЖК (II''' група) коливання наповнення ЖМ натщесерце мали різну спрямованість і статистично вірогідно не відрізнялися від вихідного значення:  $15,1 \pm 1,3$ , через 1 добу —  $14,4 \pm 1,4$ , через 2 доби —  $12,8 \text{ см}^2 \pm 0,9 \text{ см}^2$  ( $P > 0,05$ ). У цьому випадку коливання наповнення ЖМ ймовірно обумовлені кількісним і якісним складом їжі, що визначає міру секвестрації і біосинтезу ЖК. За фізіологічних умов пул ЖК в організмі збільшується при надходженні жирної їжі [11], в той час як продукти, що містять значну кількість харчових волокон, здійснюють функцію фізіологічних секвестрантів ЖК, виводячи ЖК з організму [3, 6].

Традиційно вважають, що стан ЖМ визначається впливом на нього ВНС [2, 5, 8, 9]. Проте в контрольній і досліджуваних групах цей вплив має бути однаковим. Зафіксовані істотні зміни наповнення ЖМ можна вважати доказом регулюючого впливу пулу ЖК. Еволюційно молодший механізм регулювання тонусу ЖМ через ВНС, безсумнівно, відіграє значну роль в динамічній адаптації ЖМ до умов харчування, проте основою регуляції є еволюційно старіші гуморальні механізми, в тому числі власне ЖК.

Існуючий ентерогепатичний цикл об'єднує печінку, жовчовивідну систему та кишечник. Розмір ЖМ натщесерце є, таким чином, інтегральним показником стану жовчоутворення та жовчовиділення. Введення додаткової кількості ЖК у кишечник збільшує приток їх через порталну систему у печінку. За відомим механізмом позитивного зворотного зв'язку, це збільшує об'єм кислотозалежної фракції жовчі, що утворюється в печінці. Вночі, коли виділення жовчі у кишечник найменше, основний об'єм жовчі накопичується у ЖМ. Так, завдяки резорбції води та електролітів, жовч згущується, а її об'єм зменшується. За умов хронічного запалення з елементами атрофії резорбтивна властивість слизової оболонки ЖМ знижується, що й призводить до збільшення місткості ЖМ натщесерце, особливо за умов холерезу, формованого ЖК [7, 16].

У практично здорових осіб із фізіологічним обсягом резорбтивної властивості слизової оболонки ЖМ додатковий об'єм жовчі, що поступає у ЖМ вночі при прийомі ЖК, компенсується підвищенням резорбції. В результаті, у здорових осіб (I' та I'' групи) цей механізм запобігає збільшенню місткості ЖМ натщесерце при прийомі препаратів ЖК у наведених дозах. У зворотному випадку, коли штучно зменшується пул ЖК і, таким чином, знижується печінковий холерез, об'єм жовчі, що потрапляє в ЖМ, теж відповідно зменшується. Оскільки резорбція рідини з порожнини ЖМ не припиняється, відбувається зменшення місткості ЖМ натщесерце за умов секвестрації ЖК. Повного відновлення втраченої кількості ЖК через посилення біосинтезу їх депо у печінці за добу вірогідно не відбувається.

Таким чином, збільшення пулу ЖК в організмі людини закономірно збільшує наповнення ЖМ натщесерце при хронічному холециститі, зменшення пулу — знижує наповнення органу. Логічно дійти висновку, що загальна кількість ЖК є одним із важливих факторів, які обумовлюють міру наповнення ЖМ натщесерце. При патології важливо прогнозувати реакцію гепатобіліарної системи на лікувальні засоби, що впливають на ентерогепатичну циркуляцію ЖК в організмі.

Наведені у роботі результати досліджень дають можливість стверджувати, що гуморальна регуляція наповнення жовчного міхура здійснюється пулом жовчних кислот в організмі через рівень холерезу. Зменшення або збільшення пулу жовчних кислот може бути причиною порушення фізіологічного механізму регуляції стану жовчного міхура, та інструментом ефективного впливу на перебіг хвороб жовчного міхура.

V. A. Berezovsky, T. D. Nikula, O. B. Dynnik,  
I. V. Pavlik, O. M. Korichensky

#### A POOL OF BILE ACIDS AS A REGULATOR OF HUMAN GALLBLADDER FILLING

An artificial increase of a pool of bile acids due to administration of dehydrocholic, chenodesoxycholic acid preparations and dry bile in 22 healthy people and 179 patients with chronic cholecystitis has been studied for its effect on regulation of the gallbladder filling on an empty stomach using daily echocholecystometry. Filling of the gallbladder under artificial sequestration of bile acids during duodenal probing, enterosorption and cholangiogenic diarrhea was studied in 55 patients with cholecystitis. It has been proved that an increase of the pool of bile acids induces intensification of the gallbladder filling on an empty stomach, while a decrease of the pool, vice versa, causes attenuation of its filling. It is found out a size of a pool of bile acids in the human organism is an important humoral factor in the physiological mechanism of the gallbladder filling regulation.

Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology, Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бочарова Л. 1985. — № 5.
2. Васченко В. Медицина, 198.
3. Ганиткевич Я. тов желчных
4. Ганиткевич ннзма. — К.
5. Горшкова С. 288 с.
6. Дудкин М. С. жай. — 1988.
7. Дынник О. Б. комплексной
8. Иванченкова желчевыделен
9. Климов П. К. ководство по
10. Козловский А. вероятная пр
11. Мансуров Х. Ирфон, 1991.
12. Таджисов И. ции желчного Желчнокамен С. 44—46.
13. Федышин П. холесекрции Тез. докл. X
14. Шор-Чудновс ных энтеросо тухой // Кли
15. Loria P., Cal salt structure 96. — P. 1142.
16. Neuman R. gallstone disc logy. — 1980.
17. Van Erpecum ursodeoxycho lstone patien

Ін-т експерим. п  
та радіобіології

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова Л. В. Метаболизм желчных кислот. (Обзор) // Сов. медицина.— 1985.— № 5.— С. 84—87.
2. Василенко В. Х., Кочина Е. Н. Нейрогуморальная регуляция пищеварения.— М.: Медицина, 1983.— 288 с.
3. Ганиткевич Я. В. Физиологическое действие холестерина и других секвестрантов желчных кислот // Физиол. журн.— 1980.— 26, № 3.— С. 376—385.
4. Ганиткевич Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма.— К.: Наук. думка, 1980.— 127 с.
5. Горикова С. М., Курцин И. Т. Механизмы желчевыделения.— Л.: Наука, 1967.— 288 с.
6. Дудкин М. С., Черно Н. К., Казанская И. С. и др. Пищевые волокна.— К.: Урожай.— 1988.— 152 с.
7. Дынник О. Б. Дискинезии желчевыводящих путей и возможности их современной комплексной диагностики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1990.— 21 с.
8. Иванченкова Р. А. Нейрогуморальная регуляция процессов желчеобразования и желчевыделения // Клин. медицина.— 1986.— № 4.— С. 24—32.
9. Климов П. К. Образование и выделение желчи // Физиология пищеварения. Руководство по физиологии.— Л.: Наука.— 1974.— С. 419—440.
10. Козловский А. А. Нарушение концентрационной функции желчного пузыря как вероятная причина желчной гипертензии // Тез. докл. VIII конф. рентгенол. и радиол. Прибалтийских республик.— Вильнюс.— 1987.— Ч. II.— С. 167—169.
11. Мансуров Х. Х. Желчекаменная болезнь. (Терапевтические аспекты).— Душанбе: Ирфон, 1991.— 221 с.
12. Таджисв И. Я., Мухамеджанов И. А. Всасывательная и концентрационная функции желчного пузыря при некоторых заболеваниях желчевыводящих путей // Желчнокаменная болезнь: Тез. докл. Всесоюз. симп.— Душанбе: Дониш, 1981.— С. 44—46.
13. Федышин П. С., Токарева Г. А., Опанасюк Н. Д., Клим И. А. Роль измененной холесекреции в патогенезе хронического холецистита и желчнокаменной болезни // Тез. докл. XVIII Всесоюз. съезда терапевтов.— М.-Л., 1981.— Ч. 2.— С. 379—381.
14. Шор-Чудновский М. Е., Молюк Н. Т., Картель Н. Т. и др. Применение углеродных энтеросорбентов СКН в комплексном лечении больных с обтурационной желтухой // Клин. хирургия.— 1989.— № 4.— С. 30—32.
15. Loria P., Carulli N., Medici G. et al. Determinants of bile secretion: effect of bile salt structure on bile flow and biliary cation secretion // Gastroenterology.— 1989.— 96.— P. 1142—1150.
16. Neuman R., Norrby S., Sjodahe R. et al. Altered gallbladder bile composition in gallstone disease. Relation to gallbladder wall permeability // Scand. J. Gastroenterology.— 1980.— 15, N 5.— P. 581—586.
17. Van Erpecum K. J., Van Berge Henegouwen G. P., Stalk M. F. J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on gallbladder contraction and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects // Gastroenterology.— 1990.— 99.— P. 836—842.

Ин-т експерим. патології, онкології  
та радіобіології АН України, Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 18.12.92