

DOI: 10.26693/jmbs06.04.186

УДК 542.943.2:547.93:599.323.4

Ляшевич А. М.¹, Лупаїна І. С.¹, Макарчук М. Ю.²

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА СКЛАД ХОЛАТИВ ЖОВЧІ САМЦІВ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

¹ Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна² Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

В останні роки зростає актуальність створення універсально-ефективних та безпечних коректорів порушень жовчносекреторної функції печінки. Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії корегували б рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальною науковою задачею.

Метою роботи стало дослідження можливості застосування корвітину для корекції стрес-індукованих порушень жовчносекреторної функції печінки самців щурів.

Матеріал та методи. В експериментах на безпородних самцях щурів дослідили зміни жовчнокислотного складу жовчі за хронічного соціального стресу (соціальні поразки у щоденних міжсамцевих конфронтаціях, 14 діб) при застосуванні корвітину (1 мг/кг, інтрагастрально, 7 діб). Хронічний соціальний стрес створювали щоденними агоністичними взаємодіями між тваринами. Також досліджували стан пам'яті та рівень дослідницької активності у тесті розпізнавання об'єктів (когнітивний тест). Методом тонкошарової хроматографії у жовчі визначали основні фракції жовчних кислот: кон'югованих – таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої; та вільних – холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот.

Результати та висновки. Хронічний соціальний стрес призводить до незначного збільшення рівня загальної активності піддослідних тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування. Соціальний стрес істотно пригнічує процеси, які забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч. Також хронічний соціальний стрес викликає зміни жовчоутворення, які призводять до зниження сольобілізаційних властивостей жовчі, та підвищує ризик літогенезу. Застосування ж корвітину одночасно з моделюванням експериментального соціального стресу нормалізує жовчносекреторну функцію печінки самців щурів, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу. Корекція корвітином стрес-індукованих патологій жовчносекреторної функції

печінки потребує подальших ґрунтовних експериментальних досліджень.

Ключові слова: печінка, жовч, холати, корвітин, модель соціальної поразки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України у рамках науково-дослідної теми № 11БФ036-01 «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (№ держ. реєстрації 0111U004648), та науково-дослідної теми кафедри фізіології людини і тварин ННЦ «Інститут біології та медицини» № 16КФ036-04 «Механізми функціонування мозку та вісцеральних систем за умов гострого і хронічного стресу» (№ держ. реєстрації 0116U006379).

Вступ. Життя в умовах сучасного суспільства часто наражає людину на небезпеку зазнати впливу хронічного соціального стресу, причиною якого можуть бути різні стрес-фактори соціального походження. Хронічний соціальний стрес здатний змінювати як стан свідомості людини, так і порушувати функціонування різноманітних систем організму. В основі розвитку порушень в діяльності організму, викликаних соціальним стресом, лежать патологічні зміни функціонування центральних регуляторних механізмів, передовсім гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [1, 2].

Функціонування печінки підлягає складній нейрогуморальній регуляції і будь-які викликані стресом зрушення нервових і гуморальних регуляторних механізмів виявляють прямий або опосередкований вплив на здійснення печінкою її численних функцій [3, 4, 5].

Доведено, що стрес-індукована патологія печінки здатна надавати негативний вплив на весь організм, викликаючи порушення імунологічної толерантності і імунодефіцити, захворювання серцево-судинної системи (наприклад, атеросклероз), опорно-рухового апарату (такі як остеодистрофія, остеомаліяція) та інших органів і систем [6, 7, 8].

Слід відзначити, що ключовим фактором у розвитку патологічних станів, спряжених із розладами обміну холестеролу та жовчних кислот у печінці,

а відтак і високо специфічним маркером уражень печінки, виявляються порушення фізіологічних співвідношень різних фракцій жовчних кислот як у жовчі, так і у плазмі крові. Такі патологічні зміни пов'язані з розладами не тільки синтезу холатів у гепатоцитах, а і з порушеннями їх транспорту, біо-трансформації, рециркуляції при перебуванні організму в умовах стресу [5]. Однак, саме ці аспекти дії соціального стресу на метаболічні перетворення холестеролу та його похідних – холатів лишаються невиправдано мало дослідженими.

Зростає актуальність створення універсально-ефективних та безпечних коректорів порушень жовчосекреторної функції печінки [6, 9]. Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії корегували б рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці – актуальна наукова задача. До речовин, що істотно впливають на функціонування печінки належать біофлавоноїди, зокрема кверцетин. Незважаючи на різноманітні дослідження кверцетину як корегуючого засобу при різних патологіях вісцеральних систем організму, ефективність його водорозчинної форми – корвітину (ПАО НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) при стрес-індукованих порушеннях жовчосекреторної функції печінки мало відома і потребує детальних експериментальних досліджень.

Мета роботи. Дослідження можливості застосування корвітину для корекції стрес-індукованих порушень жовчосекреторної функції печінки самців щурів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження впливу корвітину на жовчосекреторну функцію печінки в умовах хронічного соціального стресу проводили на білих безпородних лабораторних щурах-самцях з масою тіла 200–300 г, які утримувались в умовах акредитованого віварію ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Дослідження на тваринах проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей.

Досліджувані тварини утримувалися у віварії при температурі повітря 22–24°C із 14-годинним світловим періодом доби, годування проводили за стандартним раціоном із вільним доступом до води.

Когнітивний тест ґрунтується на схильності тварин надавати перевагу взаємодії із новим об'єктом. Тест відтворювався з використанням різних модифікацій дизайну установки та модель-

них об'єктів, уникаючи аверсивних стимулів. Процедура тесту включала три етапи: звикання, дослідження, вибору [10]. Реєструвалася тривалість дослідження об'єктів на етапі дослідження та на етапі вибору. Рівень дослідницької активності визначали за сумарною тривалістю дослідження об'єктів на кожному етапі. Стан пам'яті визначався за коефіцієнтом дискримінації – відношенням тривалості дослідження нового об'єкту до тривалості дослідження обох об'єктів [10, 11]. Поведінка тварин у тесті розпізнавання об'єкту фіксувалася за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин. Відеофайли з записом поведінкових тестів аналізували в програмі RealTamer v.1.21.

Схема проведення досліду включала моделювання хронічного соціального стресу, який спричинявся повторним досвідом соціальних поразок у щоденних міжсамцевих конфронтаціях впродовж 14 діб. Тварин утримували в пластикових клітках з ґратчастим залізним верхом індивідуально (n=9) або гаремом (один самець утримувався разом із 2–4 самицями). Режим освітлення у віварії був природним. Тварини отримували стандартний харчовий раціон (комбікорм для лабораторних щурів «Вітамекс», Україна) і мали вільний доступ до води та їжі. Проводили індивідуальну розмітку тварин нанесенням номерів на хвості перманентним маркером. Від першого до останнього дня дослідження контролювали масу тіла експериментальних тварин.

Дев'ять щурів масою 200–300 г використовували як інтродерів в моделі хронічного соціального стресу. Інші дев'ять тварин масою 350–400 г, яких утримували разом із 2–4 самицями, слугували доместиками в моделі хронічного соціального стресу. Надалі впродовж 14 діб щури-інтродери (n=9) зазнавали впливу хронічного соціального стресу моделі соціальної поразки. З сьомої по чотирнадцяту добу процедури стресування самці щури-інтродери отримували інтрагастрально корвітин у дозі 1 мг/кг маси тіла тварини [12].

Вибір моделі соціального стресу базувався на наступних критеріях: можливість набути субординантного статусу, тривалість впливу достатня для сформування відповідного поведінкового стереотипу. Зазначеним критеріям відповідає модель соціальної поразки. Ми модифікували розроблену для мишей модель хронічного соціального стресу, у якій стрес спричиняється повторним досвідом соціальних поразок у щоденних міжсамцевих конфронтаціях [13, 14]. Процедура соціального стресу, розпочиналася з п'ятиденної ізоляції щурів-інтродерів (експериментальних тварин) для зняття попереднього соціального досвіду. У подальшому

упродовж всього часу досліду ці тварини утримувалися індивідуально.

Стрес моделювався щоденними агоністичними взаємодіями між тваринами. За 10 хвилин до початку агоністичних взаємодій з кліток щурів-доместиків відсаджували самок. Кожного дня упродовж 14 діб у затемненій кімнаті, у другій половині доби у клітку до доместика підсаджували інтродера на 10 хвилин для агоністичних взаємодій. Після цього, у клітку на 20 хвилин встановлювали прозору перфоровану перегородку, що давала можливість візуального, нюхового та слухового, але не фізичного контакту щурів. Кількість атак доместиків та їхня активність контролювалися. Одночасно відслідковували поведінку інтродерів під час перебування в одній клітці з доместиком.

Через добу після проведення процедури хронічного стресування у щурів-інтродерів, які отримували інтрагастрально корвітин, у гострих експериментах досліджували жовчносекреторну функцію. Перед оперативним втручанням, необхідним для отримання печінкового секрету, тварин піддавали харчовій депривації, але при цьому вони мали вільний доступ до води. Перед оперативним втручанням кожну тварину зважували та маркували. Для наркотизації використовували тіопентал натрію (АТ «Київмедпрепарат», Україна) в дозі 60 мг/кг. Після лапаротомії канюлювали жовчну протоку і через 30 хвилин стабілізації стану тварини здійснювали впродовж наступних 3 годин гострого досліду забір 18 10-хвилинних проб жовчі. Кожні 3 порції жовчі збирали до одного епендорфа та надалі аналізували вміст різних холатів у кожному 30-хвилинному зразку жовчі. Концентрацію жовчних кислот у 30-хвилинних пробах жовчі визначали за допомогою тонкошарової хроматографічної методики, удосконаленої у відділі загальної фізіології НДІ фізіології імені академіка Петра Богача ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка [15]. Використаний метод дав змогу визначати у жовчі щурів такі фракції жовчних кислот: таурохолеву, таурохенодезоксихолеву і тауродезоксихолеву (у суміші), глікохолеву, глікохенодезоксихолеву і глікодезоксихолеву (у суміші), холеву, хенодезоксихолеву і дезоксихолеву (у суміші).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результати досліджень мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро-Вілка, тому для оцінки вірогідних відмінностей між залежними вибірками використовувався критерій Стьюдента. Результати представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє значення \pm середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Когнітивний тест широко використовується для оцінки функцій гіпокампа-опосередкованої пам'яті у гризунів. Його використовують для оцінки функцій пам'яті та навчання при дослідженні ефектів фармакологічних агентів, ураження специфічних ділянок мозку, зміни його нейрохімії, старіння та розвитку, тощо [16, 17].

Стан пам'яті та навчання самців щурів після хронічного соціального стресу у фазі вибору коефіцієнта дискримінації обох груп достовірно відрізнявся як від очікуваного рівня 0,5 (який би означав відсутність переваги одного з об'єктів) так і від значень коефіцієнта дискримінації, отриманих у фазу дослідження. Виявлено пригнічення здатності до запам'ятовування у щурів, які зазнали соціального стресу, що відобразилося у зменшенні коефіцієнта дискримінації через зниження рівня розпізнавальної пам'яті у цих тварин. У стресованих тварин порівняно з контрольними тваринами у фазу дослідження зростав рівень їх дослідницької активності, що може бути пояснене певною загальною активністю таких тварин самою процедурою стресування. Однак у фазу вибору вказаний показник статистично не відрізнявся між групою контрольних та стресованих тварин.

Таким чином, соціальний стрес призводить до збільшення рівня загальної активності тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування. Отримані результати когнітивного стресу переконливо свідчать, що при використанні обраного у роботі методу експериментальної соціальної поразки призводить до формування хронічного соціального стресу в щурів, при якому змінюються їх базові когнітивні функції.

У самців щурів, при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу, змінюється склад холатів жовчі порівняно з показниками стресованих тварин. Концентрація тауролітохолової кислоти з першого по п'ятий зразках жовчі самців, які отримували корвітин при хронічному соціальному стресі була меншою від вмісту цієї жовчної кислоти у жовчі тварин стресованої групи на 82–95% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$), а в шостій пробі жовчі тварин цієї кислоти не виявлено взагалі (табл. 1).

Вміст глікохолевої кислоти у жовчі тварин після застосування корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу вищий від такого у щурів стресованої групи на 47–75% ($p < 0,05$; $p < 0,01$). А концентрація глікохенодезоксихолової і глікодезоксихолової кислот зросла на 50–92% ($p < 0,05$) порівняно з групою стресованих тварин (табл. 1).

Кон'югація холатів із таурином і гліцином це один із механізмів детоксикації, а з отриманих результатів бачимо, що корвітин стимулює процеси кон'югації у гепатоцитах стресованих щурів.

Таблиця 1 – Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9) та без застосування корвітину (n=9), M±m, мг%

| Проби жовчі, час досліджу, хв | групи щурів (серія) | таурохолева кислота | таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти | тауролітохолева кислота | глікохолева кислота | глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кислоти |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|---|-------------------------|------------------------|---|
| 1 (30) | стрес | 184,4±22,0 | 100,9±11,6 | 22,0±8,0 | 95,1±34,8 | 10,4±4,9 |
| | стрес + корвітин | 183,3±13,4 | 90,6±15,3 | 4,0±1,3 p < 0,01 | 139,7±14,2 p < 0,01 | 28,7±4,8 p < 0,05 |
| 2 (60) | стрес | 182,2±23,5 | 100,9±12,1 | 21,9±7,4 | 91,3±32,6 | 10,14±3,42 |
| | стрес + корвітин | 191,9±14,1 | 93,7±12,0 | 3,3±1,4 p < 0,01 | 139,7±14,2 p < 0,05 | 28,9±3,3 p < 0,05 |
| 3 (90) | стрес | 168,2±25,8 | 91,9±10,0 | 17,0±6,2 | 82,5±29,4 | 12,2±4,8 |
| | стрес + корвітин | 191,8±11,0 | 93,3±9,0 | 2,5±1,4 p < 0,05 | 140,5±7,6 p < 0,01 | 29,2±4,8 p < 0,05 |
| 4 (120) | стрес | 139,3±42,8 | 77,7±19,4 | 11,5±8,6 | 72,8±26,5 | 11,9±4,3 |
| | стрес + корвітин | 187,0±5,4 p < 0,01 | 88,9±7,3 | 1,5±1,3 p < 0,01 | 127,3±7,4 p < 0,05 | 26,7±4,4 p < 0,05 |
| 5 (150) | стрес | 127,2±44,8 | 74,7±16,0 | 8,7±8,2 | 65,8±21,9 | 12,6±5,0 |
| | стрес + корвітин | 167,9±12,7 | 81,5±7,8 | 0,4±1,0 p < 0,001 | 111,6±6,8 p < 0,05 | 24,1±2,4 p < 0,05 |
| 6 (180) | стрес | 126,4±45,0 | 69,0±13,8 | 9,6±5,8 | 59,5±19,2 | 11,5±5,1 |
| | стрес + корвітин | 150,7±11,2 | 76,5±7,4 | 0 | 89,5±12,7 p < 0,05 | 17,3±1,4 p < 0,05 |

У жовчі тварин, яким вводили корвітин на тлі стресу, порівняно зі стресованими тваринами, концентрація холевой кислоти зростає на 30–70% (p < 0,05; p < 0,01; **табл. 2**).

Особливо слід відзначити, що у самців щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу при застосуванні корвітину зменшений вміст літохолевой кислоти у жовчі порівняно зі стресованою групою на 83–97% (p < 0,05; p < 0,01; **табл. 2**).

Обговорення результатів дослідження. Отримані результати підтверджують дослідження, проведені Vovkun T. та співавторами [12] про посилення процесів кон'югації жовчних кислот у щурів при застосуванні такого флавоноїду як корвітин.

Холева кислота належить до так званих первинних жовчних кислот, що безпосередньо синтезуються ферментативними системами гепатоцитів з холестерину [3, 18]. Її концентрація відображає інтенсивність перебігу синтетичних енергозалежних процесів у клітинах печінки [18]. Наші дослідження показують, що за

Таблиця 2 – Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9) та без застосування корвітину (n=9), M±m, мг%

| Проби жовчі, час досліджу, хв | групи щурів (серія) | холева кислота | хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти | літохолева кислота |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|---|---------------------|
| 1 (30) | стрес | 13,1±2,6 | 9,5±1,5 | 4,2±1,1 |
| | стрес + корвітин | 17,7±4,3 p < 0,05 | 10,2±2,1 | 0,2±0,1 p < 0,05 |
| 2 (60) | стрес | 13,2±2,6 | 9,9±1,6 | 4,1±0,8 |
| | стрес + корвітин | 17,1±3,1 p < 0,05 | 10,3±2,9 | 0,2±0,1 p < 0,05 |
| 3 (90) | стрес | 12,2±1,4 | 9,0±1,4 | 3,7±0,6 |
| | стрес + корвітин | 18,9±3,9 p < 0,01 | 9,6±2,5 | 0,3±0,1 p < 0,05 |
| 4 (120) | стрес | 10,4±2,0 | 8,0±1,4 | 2,7±0,8 |
| | стрес + корвітин | 17,6±2,7 p < 0,05 | 8,6±1,8 | 0,4±0,1 p < 0,01 |
| 5 (150) | стрес | 10,5±2,2 | 7,6±1,7 | 2,7±0,8 |
| | стрес + корвітин | 14,9±3,0 p < 0,05 | 7,7±1,3 | 0,5±0,1 p < 0,05 |
| 6 (180) | стрес | 9,5±1,8 | 7,2±1,5 | 2,3±0,8 |
| | стрес + корвітин | 9,8±1,5 | 5,6±1,4 | 0,3±0,2 p < 0,05 |

умов хронічного соціального стресу вміст холевой кислоти в жовчі щурів-інтродерів зменшувався, а при корекції корвітином патологічного стану він наближався до контрольних показників.

Літохолева кислота належить до так званих вторинних жовчних кислот і має значно більш виражені детергентні, а відтак, пошкоджуючі властивості, ніж ди- та тригідроксихоланові первинні жовчні кислоти. У щурів, які не піддавалися хронічному соціальному стресуванню не виявлено ні тауролітохолату, ні літохолату взагалі.

Застосування корвітину істотно зменшує вміст токсичної вторинної жовчної кислоти – літохолату у печінковому секреті стресованих тварин. Це вказує на можливі гепатопротективні властивості корвітину в умовах хронічного соціального стресу у щурів.

Висновки. У самців щурів-інтродерів, які піддавалися хронічному соціальному стресуванню, порушувався транспорт жовчних кислот у жовч. Внаслідок цього спостерігалось в жовчі стресованих тварин зменшення концентрації вільної холестерої кислоти та глікохолатів. Соціальний стрес викликав зміни жовчоутворення, які призводили до зниження сольобілізаційних властивостей жовчі

та підвищував ризик літогенезу після завершення впливу хронічного стресу. Застосування корвітину одночасно з моделюванням експериментального соціального стресу нормалізує жовчносекреторну функцію печінки, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу. Застосований нами в умовах експериментального соціального стресу корвітин певною мірою корегував вміст жовчних кислот у печінці щурів самців, що вказує на здатність цього препарату втручатися в перебіг обміну холатів в клітинах печінки, у механізми транспорту жовчних кислот.

Перспективи подальших досліджень. Хронічний соціальний стрес веде до певних змін співвідношення жовчних кислот у жовчі, що обов'язково слід враховувати при корекції стресіндукованих патологій. Корекція корвітином стресіндукованих патологій жовчносекреторної функції печінки потребує подальших ґрунтовних експериментальних досліджень.

References

1. Baraboy VA, Reznikov OG. *Fiziologiya, biokhimiya i psikhologiya stresu* [Physiology, biochemistry and psychology of stress]. Monografiya. K; 2013. 314 p. [Ukrainian]
2. Reznikov AG, Limareva AA. Modulation of Puberty Terms and Sexual Behavior of Rats after prenatal Exposure to Methyldopa, Phenibut, and Stress. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018; 9(1): 27-35. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i1.40
3. Boyer JL. Bile formation and secretion. *J Comparative Physiol.* 2013; 3(3): 1035-1078. PMID: 23897680. PMCID: PMC4091928. doi: 10.1002/cphy.c120027
4. Jensen MP, Sherlin LH, Askew RL, Fregni F, Witkop G, Gianas A, et al. Effects of non-pharmacological pain treatments on brain states. *Clin Neurophysiol.* 2016; 124: 2016-2024. PMID: 23706958. PMCID: PMC3759647. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.009
5. Silvennoinen R, Quesada H, Kareinen I, Julve J, Kaipainen L, Gylling H, et al. Chronic intermittent psychological stress promotes macrophage reverse cholesterol transport by impairing bile acid absorption in mice. *Physiol Rep.* 2015; 3(5): 12-14. PMID: 25969465. PMCID: PMC4463831. doi: 10.14814/phy2.12402
6. Kulyanda OO. Stan antyoksydantnogo zakhystu tvaryn z politravmoyu pislya provedennya kompleksnoyi korektsiyi [The state of antioxidant protection of animals with polytrauma after a comprehensive correction]. *Medychna khimiya.* 2015; 1(17): 104-106. [Ukrainian]
7. Giudetti AM, Testini M, Vergara D, Priore P, Damiano F, Gallelli CA, et al. Chronic psychosocial defeat differently affects lipid metabolism in liver and white adipose tissue and induces hepatic oxidative stress in mice fed a high-fat diet. *FASEB J.* 2019; 33(1): 1428-1439. PMID: 30133327. doi: 10.1096/fj.201801130R
8. Yun-zi L, Wei P, Ji-kuai C, Wen-jun S, Wen-jie Y, Yun-xia W, et al. FoxO1 is a critical regulator of hepatocyte lipid deposition in chronic stress mice. *Peer J.* 2019; 7: 76-78. PMID: 31579588. PMCID: PMC6768057. doi: 10.7717/peerj.7668
9. Ferents NM. Osoblyvosti aktyvnosti transaminaz u krovi ta pechintsi pry eksperymentalniy pnevmoniyi v umovakh immobilizatsiyynogo stresu ta vplyv na nykh korvitynu [Features of transamination in blood and participation in experimental pneumonia in the conditions of immobilization stress and influence on them]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny.* 2016; 1: 82-84. [Ukrainian]
10. Sinclair JG, Main CD, Lo GF. Spinal vs. supraspinal actions of morphine on the rat tail-flick reflex. *Pain.* 1988; 33(3): 357-362. doi: 10.1016/0304-3959(88)90296-5
11. Carlini VP. The object recognition task: a new proposal for the memory performance study. *IntechOpen Access Publisher.* 2011; 27-43. doi: 10.5772/14667
12. Vovkun TV, Yanchuk PI, Shtanova LY, Veselsky SP, Shalamay AS. Exocrine function of the liver in rats with exposure to corvitin. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2016; 62(3): 30-38. PMID: 29569883. doi: 10.15407/fz62.03.030
13. Kudryavtseva N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice. *Aggressive Behavior.* 1991; 17(5): 285-291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P

14. Horid'ko TM, Kosiakova HV, Berdyshev AG, Meged OF, Gudz EA, Onopchenko OV, et al. Antistress effects of n-stearoylethanolamine in rats with chronic social stress. *Ukr Biochem J.* 2017; 89(4): 68-76. doi: 10.15407/ubj89.04.068
15. Patent 1624322 Ukraine, MPK G01N 33/50, A 1. Sposob opredeleniya zhelchnyykh kyslot v biologicheskikh zhydkostyakh [Method for determination of bile acids in biological fluids] / Veselsky SP, Lyashchenko PS, Luk'janenko YA. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kievskiy gosudarstvennyy universitet imeni Tarasa Shevchenko MOZ Ukraine (UA). № 4411066/14; zayavl 25.01.88; opubl 30.01.91. Byul № 4.
16. Bhatia SN, Toner M, Foy BD, Rotem A, O'Neil KM, Tompkins RG, et al. Zonal Liver Cell Heterogeneity: Effects of Oxygen on Metabolic Functions of Hepatocytes. *J Cell Eng.* 1996; 1: 125-135.
17. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing.* 2012; 13(2): 93-110. PMID: 22160349. PMCID: PMC3332351. doi: 10.1007/s10339-011-0430-z
18. Liashevych AM, Tubalceva II, Reshetnik YM, Bondarenko OV, Veselsky SP, Makarchuk MY. Influence of experimental chronic social stress on bile acids content in the bile of male rats. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2017; 63(4), 24-29. doi: <https://doi.org/10.15407/fz63.04.024>

УДК 542.943.2:547.93:599.323.4

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА СОСТАВ ХОЛАТОВ ЖЕЛЧИ САМЦОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Ляшевич А. М., Лупаина И. С., Макаrchук Н. Ю.

Резюме. В последние годы возрастает актуальность создания универсально-эффективных и безопасных корректоров нарушений желчносекреторной функции печени. Поиск препаратов, которые эффективно и без ограничивающего побочного действия корректировали бы уровень холестерина в крови и его обмен в печени, является актуальной научной задачей.

Поэтому *целью работы* стало исследование возможности применения корвитина для коррекции стресс-индуцированных нарушений желчносекреторной функции печени самцов крыс.

Материал и методы. В экспериментах на беспородных самцах крыс исследовали изменения желчнокислотного состава желчи при хроническом социальном стрессе (социальные поражения в ежедневных конфронтациях между самцами, 14 суток) при применении корвитина (1 мг/кг, интрагастрального, 7 суток). Хронический социальный стресс создавали ежедневными агонистическими взаимодействиями между животными. Также исследовали состояние памяти и уровень исследовательской активности в тесте распознавания объектов (когнитивный тест). Методом тонкослойной хроматографии в желчи определяли основные фракции желчных кислот: конъюгированных – таурохолевой, таурохенодезоксихолевой и тауродезоксихолевой, гликохолевой, гликохенодезоксихолевой и гликодезоксихолевой; и свободных – холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот.

Результаты и выводы. Хронический социальный стресс приводит к незначительному увеличению уровня общей активности подопытных животных, но достоверно ухудшает процессы распознавания и запоминания. Социальный стресс существенно подавляет процессы, которые обеспечивают синтез, биотрансформацию и транспорт желчных кислот в желчь. Также хронический социальный стресс вызывает изменения желчеотделения, которые приводят к снижению солюбилизационных свойств желчи, и повышает риск литогенеза. Применение же корвитина одновременно с моделированием экспериментального социального стресса нормализует желчносекреторную функцию печени самцов крыс, что указывает на высокие потенциальные возможности использования корвитина как корректирующего фактора в условиях хронического социального стресса. Коррекция корвитином стресс-индуцированных патологий желчносекреторной функции печени требует дальнейших фундаментальных экспериментальных исследований.

Ключевые слова: печень, желчь, холаты, корвитин, модель социального поражения.

UDC 542.943.2:547.93:599.323.4

The Influence of Corvitin on the Cholates Content in the Male Rats' Liver under the Conditions of Chronic Social Stress

Liashevych A. M., Lupaina I. S., Makarchuk M. Yu.

Abstract. The creation of universally effective and safe correctors of biliary secretion disorders is becoming more timely. There is an urgent need for scientists to find drugs that would correct blood cholesterol levels and metabolism in liver effectively and without limiting side effects.

The purpose of the study was to investigate the possibility of using corvitin to correct stress-induced biliary disorders of the liver of male rats.

Materials and methods. The article looks at recent research dealing with changes in the bile acid composition of outbred male rats' bile under chronic social stress (social defeat in daily male confrontations, 14 days) when using Corvitin (1 mg/kg, intragastrically, 7 days). Chronic social stress was created by daily agonistic interactions between animals. The state of memory and the level of research activity in the object recognition test (cognitive test) were also studied. The main fractions of conjugated bile acids (taurocholic, taurochenodeoxycholic and taurodeoxycholic, glycocholic, glycochenodeoxycholic and glycodeoxycholic and free ones – cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic) were determined by the method of thin layer chromatography of bile.

Results and discussion. Chronic social stress leads to a slight increase in the overall activity of the experimental animals, but significantly impairs the processes of recognition and memory. Social stress significantly inhibits the processes that ensure the synthesis, biotransformation and transport of bile acids in the bile. Also, chronic social stress causes changes in bile production, which reduce the solubilization properties of bile and increase the risk of lithogenesis.

Conclusion. The use of Corvitin simultaneously with the simulation of experimental social stress normalized the biliary secretory function of the liver, which indicates a high potential for the use of Corvitin as a corrective factor in chronic social stress. Corvitin used by us in the conditions of experimental social stress to some extent corrected the content of bile acids in the liver of male rats, which indicates the ability of this drug to interfere with the metabolism of cholates in liver cells, in the mechanisms of bile acid transport. Correction of stress-induced pathologies of liver bile-secretory function by Corvitin requires further thorough experimental studies.

Keywords: liver, bile, cholates, Corvitin, social defeat model.

ORCID and contributionship:

Alona M. Liashevych : 0000-0002-3939-7493 ^{A, B, C, D}

Iryna S. Lupaina : 0000-0001-6238-2786 ^{B, E}

Mykola Y. Makarchuk : 0000-0002-0982-3463 ^{E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Alona M. Liashevych

Zhytomyr, Zhytomyr Ivan Franko State University,
Department of Medical and Biological Disciplines
40, Velyka Berdychivska St., Zhytomyr 10002, Ukraine
tel: +380630502230, e-mail: lam88leona2@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування