

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЛЯШЕВИЧ АЛЬОНА МИХАЙЛІВНА**

УДК 612.35:612.357.1+316.4.063

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВПЛИВ СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ І ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ  
НА ЖОВЧНОСЕКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ  
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОРВІТИНУ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ А.М. Ляшевич

Науковий керівник: Макарчук Микола Юхимович, доктор біологічних  
наук, професор, академік АНВШ України

**Київ 2019**

## АНОТАЦІЯ

*Ляшечвич А.М.* Вплив соціального стресу і гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію печінки при застосуванні корвітину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – «Фізіологія людини і тварин». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2019.

Життя в умовах сучасного суспільства досить часто наражає людину на небезпеку зазнати впливу хронічного соціального стресу, причиною якого можуть бути різні стрес-фактори соціального походження. Переживання ж людиною хронічного соціального стресу здатне змінювати як стан свідомості людини, так і порушувати функціонування різноманітних систем її організму. В основі розвитку порушень діяльності організму, викликаних соціальним стресом, лежать патологічні зміни функціонування центральних регуляторних механізмів, передовсім гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Серед виявлених патологічних ефектів хронічного соціального стресу вирізняються порушення ліпідного обміну, які обумовлюють зміни співвідношення ліпідів і ліпопротеїнів крові, аномалії синтезу і рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу, синтезу й окиснення жирних кислот та вмісту холестеролу й тригліцеридів у клітинах печінки. Оскільки ж функціонування самої печінки підлягає складній нейрогуморальній регуляції, то будь-які викликані стресом зрушення нервових і гуморальних регуляторних механізмів можуть виявляти прямий або опосередкований вплив на здійснення печінкою її численних функцій.

Метою роботи було з'ясування впливу соціального стресу і гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію печінки при застосуванні корвітину як корегуючого фактору.

Для досягнення поставленої мети у роботі були використані фізіологічні, біохімічні та методи математичної статистики. Соціальний стрес у самців щурів викликали за модифікованою методикою повторюваних поразок в агоністичних взаємодіях самця-інтродера і самця-резидента. Досліджували стан пам'яті та рівень дослідницької активності у тесті розпізнавання об'єктів; Об'ємну швидкість секреції жовчі визначали у гострих дослідах у щурів з канюльованою жовчною протокою; визначення жовчних кислот і ліпідів у жовчі проводили методом тонкошарової хроматографії у модифікації Весельського та співавторів; статистичну обробку здійснювали з використанням пакету програм Statistica 5.0 («Stat-Soft», США).

За результатами когнітивних тестів з оцінки стану пам'яті у тесті розпізнавання об'єктів встановлено вірогідне пригнічення здатності до запам'ятовування у щурів, які зазнали соціального стресу. Також хронічний соціальний стрес призводив до збільшення рівня дослідницької активності, що може бути пояснено певною загальною активацією тварин самою процедурою соціального стресування. Тобто, хронічний соціальний стрес призводить до незначного збільшення рівня загальної активності тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування.

За результатами хроматографічного аналізу органічних складових жовчі було виявлено, що у щурів, яких піддавали хронічному соціальному стресу істотно змінюється склад холатів жовчі порівняно з тваринами контрольної групи. Виходячи з результатів наших досліджень, можемо припустити, що в умовах хронічного соціального стресу синтез жовчних кислот класичним шляхом пригнічено. В умовах хронічного соціального стресу процеси біотрансформації вторинної літохолової кислоти гальмуються. Жовчні кислоти, пул яких змінюється під впливом індукованих стресом регуляторних факторів, надалі самі можуть виступати як регулятори і модулятори його фізіологічних і патологічних наслідків. Ми припускаємо,

що у патогенезі метаболічних розладів при хронічному соціальному стресі не останню роль відіграють порушення синтезу, біотрансформації і транспорту жовчних кислот у гепатоцитах.

Отримані результати показали, що в умовах хронічного соціального стресу в печінці самців щурів відбуваються метаболічні процеси, які призводять до зміни ліпідного складу жовчі тварин, у гепатоцитах самців щурів переважно пригнічуються процеси, які забезпечують надходження у первинні жовчні каналці стероїдних ліпідних компонентів жовчі.

За розрахунками холато-холестеролового співвідношення виявлено, що літогенні властивості жовчі (зростання ймовірності утворення холестеролових жовчних каменів) проявляються через місяць по тому як тварини зазнали соціального стресу.

За розрахунками співвідношення концентрацій тригідроксихоланових жовчних кислот до дигідроксихоланових у жовчі щурів в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії дозволило судити про перебіг реакцій гідроксилювання в гепатоцитах, що в свою чергу може відображати синтетичні процеси в печінці. За отриманими результатами спостерігаємо, що у жовчі щурів, які зазнавали впливу доксицикліну зростав вміст дигідроксихоланових жовчних кислот, а отже стимулювалося саме їх утворення так званим «кислим» шляхом із залученням мітохондріальних ферментів. В умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії жовчносекреторний апарат печінки не відіграє належної ролі у виведенні надлишку холестеролу з організму з жовчю. Збільшення концентрації холестеролу у жовчі щурів з доксицикліновим навантаженням неможливе через зменшення в цих умовах концентрації холатів. Оскільки доксициклін у великих дозах має прооксидантні властивості і сприяє накопиченню в тканині печінки альдегідів, кетонів, гідроперекисів, то під його впливом посилюється перекисне окиснення ліпідів, змінюється структура і

проникність клітинних мембран і, як наслідок, порушуються транспортні процеси, які складають основу жовчоутворення.

Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії могли б корегувати рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальною науковою задачею. До речовин, що можуть істотно впливати на функціонування печінки належать і так звані біофлавоноїди, зокрема корвітин. За результатами хроматографічного методу органічних складових жовчі було виявлено, що корвітин виявив стабілізуючий вплив на вміст у жовчі самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією більшості кон'югованих холатів, за виключенням таурохолевої кислоти. Також корвітин викликав у щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією зниження концентрації у жовчі вільної холевої кислоти та значне збільшення вмісту в печінковому секреті хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот. У разі застосування корвітину, пригнічуючий вплив доксицикліну на утворення і надходження до жовчі глікохолату зникає. Отже, застосування корвітину у щурів, що зазнали попереднього доксициклінового навантаження, сприяє нормалізації процесів кон'югації вільних холатів у гепатоцитах та їх надходженню у жовч, а також призводить до нормалізації вмісту фосфоліпідів у їх жовчі. Під впливом корвітину у щурів з доксициклініндукованою гіперхолестеринемією стимулюється утворення дигідроксихоланових жовчних кислот із залученням мітохондріальних ферментів гепатоцитів.

Результати дисертаційного дослідження вказують на те, що хронічний соціальний стрес істотно пригнічує процеси, які забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч, внаслідок чого у печінковому секреті стресованих щурів зростає вміст вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот та у значній кількості виявляються вторинні моногідроксихоланові літохолева і тауролітохолева кислоти, які відсутні у печінковому секреті тварин

контрольної групи. Хронічний соціальний стрес викликає порушення процесів обміну холестеролу в печінці, що викликає зниження концентрації вільного холестеролу в жовчі та посилення його естерифікації в гепатоцитах. При цьому у жовчі зменшується вміст фосфоліпідів та вільних жирних кислот, що може бути пов'язане з їх посиленим використанням в організмі стресованих тварин, а наслідки хронічного стресу на жовчосекреторну функцію печінки чітко виявляються і через місяць після завершення впливу стресу. Хронічний соціальний стрес викликає зміни жовчоутворення, які призводять до зниження солюбілізаційних властивостей жовчі та підвищують ризик літогенезу як одразу після завершення впливу стресу, так і через місяць після нього. В клітинах печінки щурів експериментальна гіперхолестеринемія пригнічує процеси утворення, гідроксилювання, кон'югації і транспорту холатів – унікальних компонентів жовчі, які визначають її основні фізико-хімічні властивості як травного секрету та викликає порушення нормального співвідношення ліпідних компонентів жовчі. Застосування корвітину в умовах експериментального соціального стресу стимулює детоксикаційні процеси в гепатоцитах; призводить до зменшення вмісту вільного холестеролу та збільшення кількості його естерів у жовчі, забезпечує підтримання нормальної концентрації фосфоліпідів та сприяє загальній інтенсифікації ліпідного обміну, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу.

*Ключові слова:* хронічний соціальний стрес, печінка, жовч, жовчні кислоти, ліпіди жовчі, холестерол жовчі, фосфоліпіди жовчі, жирні кислоти жовчі, тригліцериди жовчі, корвітин, доксициклін-індукована гіперхолестеринемія.

## SUMMARY

### **The effects of corvitin on the liver's bile secretion function under chronic social stress and hypercholesterolemia**

Life in the modern society often expose people to the effects of chronic social stress caused by a wide range of social-determined factors. Carrying out the chronic social stress can change mental state of a person and disturb the different system's functioning as well. Pathological alteration of central regulatory mechanisms (first of all is hypothalamo-pituitary-adrenal axis) is the underlying cause of stress-induced functional diseases. Among all revealed pathological effects of the chronic social stress lipid metabolism disorders stand out which determine blood lipids/lipoproteins balance changes, the anomaly of synthesis and receptor-mediated cholesterol transport, synthesis and oxygenation of fatty acids and cholesterol and triglycerides content of liver cells. Since liver functioning itself undergoes difficult neurohumoral regulation any stress-induced disturbance in neural and humoral regulation mechanisms can produce direct or mediated action on its functioning.

The aim of the study was to clarify the effects of chronic social stress and hypercholesterolemia on liver's bile secretion function under corvitin administration as compensate factor. To mean this purpose we use physiological, biochemical and statistical methods. Stress in rats was induced with modifying model of repetitive defeats by 2-weeks lasting daily antagonistic interaction between animals (intruder and domestic). Novel Object Recognition test was used to explore memory and exploration. Volume rate of bile secretion were collected in acute experiments in rats with cannulated bile duct. The concentrations of phospholipids, cholesterol and its esters, free fatty acids and triglycerides in animals' bile were determined by thin-layer chromatography method, modifying

by Veselsky et al. All statistical processing was conducted with the use of standard software package Statistica 5.0 («Stat-Soft», USA).

It was revealed that chronic social stress during two weeks reliably reduced memory state and level of recognition of a new object in Novel Object Recognition behavioral test. Animals exposed to chronic stress also shows advanced investigative behavior level which can be explained by some total activation in rats in the issue of stressing procedure. Thus chronic social stress leads to certain increase of the rats activation level but reliably suppresses the recognition and memorizing processes. Chromatographic analysis of bile's organic composition revealed that in rats subjected to chronic social stress bile acids compound considerably changed compare to control animals. Regarding our data we can suggest that chronic social stress provokes depression of the classical way of bile acids synthesis and inhibition of a secondary lithocholic acid biotransformation. Bile acids changed by stress-induced regulatory factors can later be regulators themselves and modulate physiological and pathological consequences of the stress. We suggest that disturbance of a bile's synthesis, transformation and transport in hepatocytes plays a significant role in the metabolic disease's pathogenesis.

Obtained data shows that chronic social stress caused specific metabolite processes in male-rats liver which leads to changes in the bile's lipid content as long as it depressed the processes providing bile's steroid components input in the primary bile ducts.

By calculating of a cholat-cholesterol ratio it revealed that bile's lithogenous capacities (rise of the probability of cholesterol gallstone formation) appears in a month after chronic social stress experience.

Calculating of the ration of the 3-hydroxycholanic bile acids and 2-hydroxycholanic bile acids concentration under doxycyclin-induces hypercholesterolemia allows us to estimate the behavior of the oxygenation effects in the hepatocytes, which in turn can reflects synthetic processes in the liver. Our

data shows that doxycyclin-administrated rat's bile has advanced level of 2-hydroxycholanic bile acids concentration which indicates priority of the "acid" way of their formation with mitochondrial ferments involvement.

In the condition of doxycyclin-induced hypercholesterolemia bile secretion apparatus unable to realize its cholesterol-elimination function. Rise of the bile cholesterol concentration in this case is impossible because of decreasing cholats concentration. As long as doxycyclin at high doses has oxidant capacities and promote aldehydes, ketones, peroxides accumulation in the liver tissue it accelerate lipid peroxidation processes in cells, changes the structure and permeability of cell's membrane and resulting in transport disruption which underlies in lipid generation.

Search for effective and non-toxic treatment which can correct the cholesterol level in blood and its liver metabolism is the actual scientific task. Corvitin as member of family of bioactive compounds known as Bioflavonoids can significantly affects liver functioning. Chromatography-based data shows that corvitin reveals stabilization effect on the bile's content of conjugated cholates (except taurocholic acid) in rats with doxycyclin-induced hypercholesterolemia. It also provokes decreasing of the level of free cholic acid in bile and significant growth of a xenodesoxicholic and desoxicholic acids in the liver secretion. Applying of corvitin neutralize depressing effects of doxycyclin on glycocholar's synthesis and incoming to the bile.

Therefore corvitin administration to the rats subjected to doxycyclin impact promotes normalization of the free cholat conjugation processes in the hepathocytes and their incoming to the bile. It also leads to phospholipids improvement in the bile. Rats under doxycyclin-induced hypercholesterolemia which were supply with corvitin demonstrate stimulation of the 2-hydrocholanic bile acids involving hepatocyte's mitochondrial ferments.

This experimental results indicate that chronic social stress significantly inhibits those processes providing producing, biotransformation and transport of

bile acids to the bile. It's resulting in advancing level of free 2-hydroxycholanic xenodesoxicholic and desoxicholic acids in liver secretion and significant increasing content of a secondary 1-hydroxycholanic lithocholic and taurocholic acids, which absent in the control animals. Chronic social stress breaks cholesterol metabolic processes in liver which leads to decline its free form concentration in the bile and stimulates its etherification in the hepatocytes. Hereby it provoke decrease of the bile's phospholipids and free fatty acids concentration which can be associated with their intense utilization in the stressed animal's organism. Consequences of the chronic stress on the bile secretion function of the liver can be determined month after. Chronic social stress induce bile producing changes which leads to lowering of the bile's soluble characteristics and elevate the risk of lithogenicity both in the near and distant terms. Experimental hypercholesterolemia in the liver cells of the rats disturbs normal balance of the bile's lipid components and inhibits processes of producing, hydroxylation, conjugation and transport of the cholates – bile unique components determining its digestive properties.

Corvitin appliance in the case of social stress modeling encourages detoxication process in hepatocytes, decline free cholesterol content and enhancement its ethers in the bile, supporting normal level of phospholipids and facilitate general intensification of lipid balance. All foresaid attest the high potency of corvitin administration as compensating and regulating factor under chronic social stress.

*Key words:* chronic social stress, liver, bile, bile acids, bile lipids, bile cholesterol, bile phospholipids, bile fatty acids, bile triglycerides, corvitin, doxicyclin-induces hypercholesterolemia.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:**

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на біотрансформацію жовчних кислот у печінці щурів з експериментальною гіперхолестеринемією / А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, І. М. Сечина, С. П. Весельський, К. В. Гарник // Науково-практичний часопис «Фітотерапія». – 2016. – №4. – С. 12-16.
2. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на вміст жовчних кислот у жовчі щурів з викликаною доксицикліном гіперхолестеринемією / А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, В. М. Колбасинська, С. П. Весельський, М. Ю. Макаrchук // Вісник Черкаського університету. Серія «Біологічні науки». – 2016. – №2. – С. 73-79.
3. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на ліпідний спектр жовчі щурів з експериментальною гіперхолестеринемією / А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, В. М. Колбасинська, С. П. Весельський, М. Ю. Макаrchук // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія «Біологічні науки». – 2017. – №7. – С. 169-173.
4. Ляшевич А. М. Вплив хронічного соціального стресу на склад холатів жовчі самців щурів / А. М. Ляшевич, І. І. Тубальцева, Є. М. Решетнік, О. В. Бондаренко, С. П. Весельський, М. Ю. Макаrchук // Фізіологічний журнал. – 2017. – №4(63). – С. 24-29.
5. Ляшевич А. М. Ліпіди жовчі самців щурів в умовах хронічного соціального стресу / А. М. Ляшевич, І. І. Тубальцева, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський, О. В. Бондаренко, М. Ю. Макаrchук // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2017. – №8(3). – С. 356-362.

Тези наукових доповідей:

1. Ляшевич А. М. Співвідношення холатів у жовчі щурів з експериментальною гіперхолестеринемією / В. О. Борисевич, А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, М. Ю. Макаrchук // XIV Міжнародна наукова конференція

студентів, аспірантів та молодих вчених. «Шевченківська весна 2016: Біологія». Київ. – 2016. – С. 47-48.

2. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на жовчोकислотний склад жовчі щурів із доксициклініндукованою гіперхолестеринемією / А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, В. М. Колбасинська, К. В. Гарник, С. П. Весельський, М. Ю. Макаруч // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти щодо стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини». Київ. – 2016. – С. 90-91.

3. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на жовчнокислотний склад жовчі самців щурів в умовах хронічного соціального стресу / В. О. Борисевич, А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, І. І. Тубальцева, С. П. Весельський // XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення біологічної науки/BioScience Advances». Київ. – 2017. – С. 175-176.

4. Ляшевич А. М. Вплив хронічного соціального стресу на спектр жовчних кислот жовчі самців щурів / А. М. Ляшевич, І. І. Тубальцева, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський, М. Ю. Макаруч // XVI Міжнародна науково-практична конференція професорсько-викладацького складу, аспірантів і студентів «Актуальні проблеми ветеринарної медицини». Київ. – 2017. – С. 67-68.

5. Ляшевич А. М. Вплив корвітину на спектр жовчних кислот жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією / А. М. Ляшевич, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський, М. Ю. Макаруч // II Інтернет-конференція з міжнародною участю «Системна організація психофізіологічних та вегетативних функцій (медико-біологічні аспекти)». Луцьк. – 2017. – С. 18.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>15</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>21</b>
1.1. Будова та особливості регуляції функціонування гепатобіліарної системи у ссавців.....	21
1.1.1. Іннервація печінки і біліарної системи ссавців.....	22
1.1.2. Склад і функції жовчі ссавців.....	23
1.1.3. Механізми секреції жовчі .....	27
1.2. Нейрогуморальні механізми регуляції жовчносекреторної функції.....	30
1.3. Концепція стресу Ганса Сельє і загальний адаптаційний синдром.....	33
1.3.1. Різновиди стресу.....	35
1.3.2. Психосоціальний стрес.....	37
1.3.3. Соціальний стрес як фактор ризику розвитку порушень функцій печінки і жовчовиділення.....	39
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>44</b>
2.1. Використані у дослідженні методичні підходи і матеріали.....	44
2.2. Модель хронічного соціального стресу.....	45
2.3. Когнітивний тест (дослідження пам'яті в тесті розпізнавання об'єкту).....	46
2.4. Реєстрація об'ємної швидкості секреції жовчі у щурів.....	48
2.5. Визначення жовчних кислот у жовчі щурів.....	50
2.6. Визначення ліпідів у жовчі щурів.....	51
2.7. Оцінка якісних і кількісних характеристик жовчі щурів.....	53
2.8. Статистична обробка отриманих результатів досліджень.....	54
2.9. Використані препарати.....	55

<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....</b>	<b>56</b>
3.1. Жовчносекреторна функція печінки щурів в умовах експериментального соціального стресу.....	56
3.1.1. Дослідження стану пам'яті та рівня дослідницької активності у тесті розпізнавання об'єктів.....	56
3.1.2. Холерез у щурів в умовах експериментального соціального стресу.....	58
3.1.3. Холати жовчі щурів при експериментальному соціальному стресі.....	60
3.1.4. Ліпіди жовчі щурів, що знаходилися в умовах експериментальної соціальної поразки.....	70
3.2. Жовчносекреторна функція печінки щурів в умовах експериментальної гіперхолестеринемії.....	83
3.2.1. Об'ємна швидкість секреції жовчі у щурів в умовах експериментальної доксициклінової гіперхолестеринемії.....	84
3.2.2. Жовчні кислоти жовчі щурів з експериментальною доксицикліновою гіперхолестеринемією.....	86
3.2.3. Ліпіди жовчі щурів з експериментальною доксицикліновою гіперхолестеринемією.....	93
3.3. Можливі корекційні заходи при порушеннях жовчносекреторних процесів в умовах соціального стресу.....	97
<b>УЗАГАЛЬНЕННЯ .....</b>	<b>124</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>133</b>

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Життя в умовах сучасного суспільства досить 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 [6, 7, 165]. Серед виявлених патологічних ефектів хронічного соціального стресу вирізняються порушення ліпідного обміну, які обумовлюють зміни співвідношень ліпідів і ліпопротеїнів крові, аномалії синтезу і рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу, синтезу й окиснення жирних кислот та вмісту холестеролу й тригліцеридів у клітинах печінки [25; 68; 98; 115; 142; 169]. Зрештою, саме порушення обміну ліпідів є критично важливою ланкою у патогенезі різних стрес-індукованих захворювань [112; 115; 122; 142; 168; 169]. Відомо, що основні процеси ліпідного обміну відбуваються у клітинах печінки. 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 [88; 131]. Ферментативні системи гепатоцитів забезпечують синтез холестеролу й утворення з нього жовчних кислот, котрі є його єдиними кінцевими метаболітами, що можуть бути виведені з організму та які мають доволі широкий спектр фізіологічних ефектів (необхідні для нормального перебігу травних

процесів, залучені до регуляції величезної кількості внутрішньопечінкових і системних метаболічних процесів) [95; 96; 114; 163; 178; 180; 185; 188; 189]. 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 [143]. Такі патологічні зміни пов'язані з розладами не тільки синтезу холатів у гепатоцитах, а і з порушеннями їх транспорту, біотрансформації, рециркуляції при перебуванні організму в умовах стресу [170]. Однак, саме ці аспекти дії соціального стресу на метаболічні перетворення холестеролу та його похідних – холатів лишаються не виправдано мало дослідженими. В останні роки є актуальним створення універсально-ефективних та безпечних коректорів порушень жовчосекреторної функції печінки [27; 32; 61]. Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії могли б корегувати рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальною науковою задачею. До речовин, що можуть істотно впливати на функціонування печінки належать так звані 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. Обрання тематики роботи обґрунтоване зростаючою значимістю стрес-індукованих, перед усім викликаних соціальним стресом, порушень функціонування гепато-біліарної системи та нагальною необхідністю пошуку ефективних препаратів для корекції обумовлених стресом патологій печінки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планам, темами.**

Дисертаційна 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" (2011-2015 рр., № держреєстрації 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" (2016-2018 рр., № держреєстрації 0116U006379).

**Мета і завдання дослідження.**

Метою роботи було з'ясування впливу соціального стресу і гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію печінки при застосуванні корвітину як корегуючого фактору.

Відповідно до мети дисертаційного дослідження поставлено наступні завдання:

1. Виявити ефекти соціального стресу на жовчносекреторну функцію печінки щурів.
2. Проаналізувати жовчнокислотний і ліпідний склад жовчі щурів в умовах соціального стресу.
3. Дослідити жовчносекреторну функцію печінки щурів в умовах експериментальної гіперхолестеринемії.
4. З'ясувати можливість застосування корвітину для корекції стрес-індукованих порушень жовчносекреторної функції.

*Об'єкт дослідження:* регуляція зовнішньосекреторної функції печінки.

*Предмет дослідження:* регуляція холесекреції та органічного складу жовчі в умовах хронічного соціального стресу та індукованої гіперхолестеринемії.

### **Методи дослідження.**

У роботі використані фізіологічні (когнітивний тест, гострі досліди на щурах, об'ємна швидкість секреції жовчі), біохімічні (спектрофотометричні, хроматографічні) та методи математичної статистики (для оцінки статистичної значущості результатів досліджень). Об'ємну швидкість секреції жовчі визначали шляхом канюлювання жовчної протоки у гострих дослідах; холестерол крові визначали, використовуючи набір Human (Human GmbH, Німеччина) [100]; визначення жовчних кислот і ліпідів у жовчі щурів здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії у модифікації Весельського та ін. [1; 45], статистичну обробку проводили з використанням пакету програм Statistica 5.0 (Stat-Soft, США) [62; 63].

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

У роботі на рівні цілісного організму вперше досліджено вплив соціального стресу та гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію печінки щурів при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – корвітину. За допомогою методу тонкошарової хроматографії вперше встановлено, що у жовчі стресованих щурів зростає вміст вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот та виявляються вторинні моногідроксихоланові літохолева і тауролітохолева кислоти що вказує на те, що соціальний стрес суттєво порушує синтез, перетворення і транспорт жовчних кислот у жовч. Встановлено, що соціальний стрес порушує обмін холестеролу в печінці наслідком чого є те, що в жовчі стресованих тварин знижується концентрація вільного холестеролу. При цьому в жовчі стресованих щурів також зменшується вміст фосфоліпідів та вільних жирних кислот, що може вказувати на їхнє посилене використання в організмі за умов соціального стресу. Соціальний стрес знижує сольобілізаційні властивості жовчі та підвищує ризик утворення жовчних каменів як одразу після впливу соціального стресу, так і через місяць після його завершення. Вперше показано, що соціальний стрес

справляє довготривалий вплив на жовчосекреторну функцію печінки, оскільки зумовлені стресом зміни жовчосекреторної функції печінки чітко виявлялися і через місяць після закінчення стресування. Встановлено, що в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії у печінці самців щурів пригнічується кон'югація холатів і зменшується рівень тауро- та глікохолевої кислот, фосфоліпідів і холестеролу в жовчі. Доведено, що водорозчинна форма кверцетину – корвітин здатний нормалізувати жовчосекреторну функцію печінки як за умов соціального стресу, так і при експериментальній гіперхолестеринемії.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

З огляду на зростання кількості патологій органів гепато-біліарної системи серед населення України і у світі в цілому врахування результатів дисертаційної роботи вкрай важливе при формуванні стратегії лікування захворювань, викликаних стресом, та при розробці відповідних корекційних засобів і процедур. Встановлена автором дія корвітину на секрецію, склад і властивості жовчі обов'язково має враховуватися при його використанні як лікарського засобу при лікуванні серцево-судинної та інших систем, а також є підґрунтям для дослідження можливого розширення спектру застосування цього препарату в клінічній практиці. Результати роботи, їх узагальнення і висновки можуть бути використані при викладанні відповідних спеціальних курсів (фізіологія людини і тварин, гепатологія, фізіологія гепато-біліарної системи, фізіологія травлення) студентам медико-біологічного профілю.

### **Особистий внесок здобувача.**

Автором особисто опрацьовано першоджерела літератури, проведено експериментальну роботу, статистичну обробку та аналіз результатів досліджень. Планування досліджень, обговорення і аналіз отриманих результатів та формулювання висновків здійснено разом з науковим керівником, доктором біологічних наук, професором, Миколою Юхимовичем Макарчуком.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювалися на конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Шевченківська весна» (Київ, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти щодо стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» (Київ, 2016), XV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення біологічної науки / BioScience Advances», XVI міжнародній науково-практичній конференції професорсько-викладацького складу, аспірантів і студентів «Актуальні проблеми ветеринарної медицини» (Київ, 2017), II інтернет-конференції з міжнародною участю «Системна організація психофізіологічних та вегетативних функцій (медико-біологічні аспекти)» (Луцьк, 2017).

### **Публікації.**

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 5 наукових статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, рекомендованих Департаментом акредитації кадрів України, з них 1 стаття Web of Science та 5 тез наукових конференцій і форумів.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень, узагальнень результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел із найменуванням. Список використаної літератури містить 190 найменування, в тому числі 117 англійських. Робота викладена на 154 сторінках, ілюстрована 17 рисунками і містить 36 таблиці.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1 Будова та особливості регуляції функціонування гепатобіліарної системи у ссавців**

Печінка – найбільша залоза організму людини та інших ссавців, яка характеризується значним різноманіттям функцій, котрі на належному рівні забезпечують сталість внутрішнього середовища та узгодженість функціонування органів і систем організму [20].

Виділяють такі основні “напрямки діяльності” печінки, які до того ж тісно взаємопов’язані між собою: підтримка на сталому рівні важливих компонентів життєдіяльності організму, детоксикуюча функція, секреторна функція, яка забезпечує утворення і виділення важливого травного секрету – жовчі, який також містить ліпофільні сполуки, що підлягають видаленню з організму [77; 88].

Печінка приймає і розподіляє майже всі речовини, які проникають в організм з травного тракту. Вся кров, в яку перейшли через стінку тонкої кишки продукти перетравлення їжі та інші речовини з кишечнику надходять у печінку по широкій ворітній вені. Печінка – це розподільник і бар’єр між зовнішнім світом і внутрішнім середовищем організму [107; 123]. Вона підтримує стабільний вміст глюкози у сироватці крові стабільний рівень амінокислот у крові. Засвоюючи тригліцериди і жирні кислоти печінка працює над ліпідними носіями енергії. А також долучається до обміну ліпопротеїнів і регулює їх кількісний і якісний склад у крові. Печінка є місцем утворення жовчі, чим забезпечується її участь у травленні, а разом з

тим, і виведення з організму (з жовчю через кишечник) ліпофільних продуктів кінцевого метаболізму деяких речовин ендogenous та екзогенного походження (білірубін, метаболіти багатьох ліків). Також печінка здійснює біосинтез речовин, які працюють або використовуються як субстрати у інших органах і тканинах. Завдяки синтезу і руйнуванню печінка підтримує стабільний вміст високодисперсних білків у сироватці крові: альбуміну, прокоагулянтів, трансферрину [94; 119].

Важливим є те, що печінка забезпечує знешкодження токсичних продуктів метаболізму, які утворюються у різних тканинах, а також продуктів гниття білків у кишечнику, продуктів кишкової мікрофлори, наприклад, ендотоксину – ліпополісахариду, продукту грамнегативної кишкової мікрофлори. Печінка видаляє більшу частину продуктів метаболізму азотистих сполук [90; 175].

Печінка являється місцем інактивації багатьох ендogenous регуляторних сполук, перш за все, значної кількості гормонів, чим підтримує певний їх рівень у організмі. Також печінка залучена до метаболізму чужорідних сполук, лікарських препаратів. Печінка виконує функцію депо крові та депонує жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К), перш за все вітамін А, вітамін В<sub>12</sub>. Печінка виконує роль бар'єра для хвороботворних агентів – мікроорганізмів. Цю функцію виконують елементи ретикулоендотеліальної системи (фагоцитуючі макрофаги) [118; 125; 172].

### ***1.1.1. Іннервація печінки і біліарної системи ссавців.***

Печінка людини, як і у решти ссавців, іннервується симпатичними, парасимпатичними і чутливими нервами. Печінково-нервове плетиво супроводжує жовчні протоки і печінкову артерію, доходячи портальних трактів та паренхіми печінки пор [155].

У багатьох ссавців (в тому числі у людини) разом із судинами в печінку через її ворота входять і нерви у вигляді двох нервових сплетень: переднього і заднього. Переднє сплетення, яке утворене гілками черевного сплетення та лівого блукаючого нервів, охоплює печінкову артерію. Заднє сплетення, до складу якого входять гілки черевного сплетення та правого блукаючого нервів, дифузно розташовані навколо ворітної вени і жовчної протоки. Lautt (1980) встановив, що більша частина нервів, які іннервують судини печінки, ідуть у складі переднього сплетення, що оточує печінкову артерію. Флуоресцентним методом виявлена добре розвинена симпатична іннервація печінкових судин, яка дегенерувала після видалення сонячного сплетення [38; 172; 180].

Симпатична іннервація артеріальних та венозних судин здійснюється немієлінізованими нервовими волокнами, терміналі яких знаходяться поруч із міоцитами судин, а в деяких місцях мембрани аксона і міоцита майже зливаються [132].

Від печінки ідуть також аферентні нервові шляхи до центральної нервової системи, по яких від її рецепторів до останніх надходить численна інформація: про температуру в печінці і тиск крові в її судинах, про іонний склад і вміст речовин у портальній крові. Ці аферентні нервові волокна у більшості тварин і у людини локалізовані переважно в блукаючих нервах печінки і лише частково в її симпатичних нервах [82; 162].

### ***1.1.2. Склад і функції жовчі ссавців.***

Печінка виконує безліч функцій, а також і ж частко жовч є найбільшою залозою травної системи [48; 88; 132]. Жовч утворена трьома фракціями. У людини на перші 2 фракції, які утворюються гепатоцитами, припадає 75 % від загального об'єму жовчі, а на частку третьої, яка утворюється епітеліальними клітинами жовчних проток – 25 %. рН жовчі (печінкової)

7,3–8,0. При проходженні по жовчовивідним шляхам і перебуванні в жовчному міхурі рідка і прозора печінкова жовч концентрується і до неї приєднується муцин жовчних шляхів та міхура. Потім жовч стає набагато темнішою, її рН знижується до 6,0–7,0 за рахунок утворення солей жовчних кислот і всмоктування гідрокарбонатів. За своїм складом жовч це складний колоїдний розчин органічних і неорганічних речовин, з осмотичними властивостями, що є спорідненими до плазми крові [71; 111].

Печінкову жовч складає на 98 % вода і на 2 % сухий залишок, органічними компонентами якого є солі жовчних кислот, фосфоліпід (лецитин), холестерол, жовчні пігменти – білірубін і білівердин, інші речовини – неорганічні електроліти, деякі ферменти (амілаза, фосфатаза, протеаза та іж.), вітаміни, гормони, білок та низка інших біологічно активних речовин – присутні у невеликій кількості [48; 52; 71; 88; 132].

Жовч стимулює жовчоутворення та жовчовиділення, регулює моторику і секреторну діяльність тонкої кишки. Жовч може зупинити дію шлункового соку. Важливою роллю жовчі є всмоктування з кишечника жиророзчинних вітамінів, холестеролу, амінокислот і солей кальцію [44].

Печінкова жовч людини складається з наступних основних компонентів: вода 97–98 %, вміст жовчних кислот від 3 до 45 ммоль/л (1240–1720 мг %) чи 8–53 % сухого залишку, лецитину від 1,4% до 8,1 г/л чи 9–21 % сухого залишку, холестеролу 2,52–8,32 ммоль/л (3–11 % залишку), концентрація білірубіну від 205,25 до 1197,28 мкмоль/л чи 0,4–2% сухого залишку [48]. У жовчному міхурі концентрація всіх цих речовин у 5–6 разів більша, ніж у печінковій жовчі, що пов'язано із реабсорбцією води та електролітів. Об'єм жовчі та її склад залежать від виду тварини, статі, маси тіла, характеру їжі. Упродовж доби у людини утворюється 500–1200 мл жовчі. В середньому 10,5–11 мл/кг із швидкістю 0,31–0,44 мл/ [52]. Разом з холестеролом солі жовчних кислот і лецитин формують водорозчинні молекулярні агрегати, так звані міцели. Завдяки цьому, холестерол, який сам по собі у воді не

розчиняється, може транспортуватися в рідкому середовищі жовчі, екскреція регулюється АТФ-залежною транспортною системою [17; 48; 52; 77; 86; 88].

Важливою роллю жовчі є всмоктування з кишечника жиророзчинних вітамінів, холестеролу, амінокислот і мінеральних речовин: Са, Mg та інші [94].

Основним компонентом жовчі є жовчні кислоти, які синтезуються в гепатоцитах. Жовчні кислоти – це група стероїдних кислот, до них належать такі сполуки: холева (3,7,12-триоксихоланова), дезоксихолева (3,12-діоксихоланова), хенодезоксихолева (3,7-діоксихоланова) та літохолева (3-оксихоланова) кислоти. В жовчі людини переважно холева, хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти і в не значних кількостях – літохолева, алохолева й урсодезоксихолева. З них лише холева і хенодезоксихолева кислоти утворюються в печінці при гідроксилюванні циклопентанпергідрофенантренового циклу та частковому окисненні в боковому ланцюзі молекули холестеролу, інші – в кишечнику [26; 48; 52; 123; 126; 127].

У жовчі знаходиться значна кількість іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , разом з ними утворюються жовчні солі. У жовчі при іж часткових рН холева кислота присутня у вигляді холатаніону. В жовчі жовчні кислоти перебувають у зв'язаному з амінокислотами (гліцином і таурином) стані. У глікохолатах та таурохолатах містяться гідрофільні і гідрофобні молекулярні групи, що потрібні для емульгування жирів у кишечнику. Більша частина жовчних кислот кон'югує з гліцином, тому співвідношення гліцинових та тауринових кон'югатів становить 3:1 [55; 125].

З тонкої кишки потрапляє в кров близько 80–90 % жовчних кислот. Жовчні кислоти, що всмокталися з кров'ю по ворітній вені транспортуються в печінку і переходять до складу жовчі. Решта жовчних кислот виводяться з організму в складі калу і ця втрата жовчних кислот заповнюється їх синтезом в гепатоцитах [88; 125].

Загальний синтез первинних жовчних кислот у дорослої здорової людини становить 400–600 мг/доб. У нормальних умовах синтез жовчних кислот у печінці у людини незначний – від 200 до 300 мг на день. В організмі людини пул жовчних кислот становить 3–6 г, проте завдяки ефективному механізму їх ентерогепатичній циркуляції в 12-типалу кишку щодоби надходить 25–30 г жовчних кислот [26; 48; 52]. Жовчні кислоти надходять з жовчю в кишечник у вигляді глікохолевої і таурохолевої кислот. У жовчі ссавців міститься 35–40 % холевої кислоти, 35–40 % хенодезоксихолевої кислоти, 20–25 % дезоксихолевої кислоти та сліди літохолевої кислоти до 1 %, причому у людини, собак, щурів і бика переважає холева кислота, у кролика – дезоксихолева, у морської свинки – хенодезоксихолева жовчна кислота. Діоксихоланові жовчні кислоти (дезоксихолева, хенодезоксихолева) і їх кон'югати становлять близько 45 % сумарного вмісту жовчних кислот в жовчі людини [26].

Основні функції жовчних кислот полягають в утворенні міцел, емульгуванні жирів і солюбілізації ліпідів в кишечнику. Це підвищує ефективність дії панкреатичної ліпази і сприяє всмоктуванню ліпідів. Автори (Саратиков А. С. 1991, Стремоухов О. О. 2013) встановили, що хенодезоксихолева кислота підвищує синтез жовчних кислот, нормалізує рівень сироваткових ліпідів, знижує літогенність жовчі [52; 55].

Жовчні кислоти при досягненні певної критичної концентрації утворюють міцели, в яких вони можуть розчиняти сполуки, такі як холестерол, жирні кислоти, тригліцериди, солі кальцію [17; 52]. Міцела складається з жирної кислоти, із часткових, що мають здатність до проникнення через клітинну мембрану, та жовчної кислоти, що залишається в порожнині кишечника для повторного утворення міцел. Ліпідний комплекс жовчі відіграє важливу роль в переварюванні і всмоктуванні жирів в порожнині кишечника. Фосфоліпіди з іншими речовинами ліпідної природи переносяться, перебуваючи в складі міцелярної системи жовчі, з печінки в

жовчний міхур, а потім в порожнину травного каналу, де ліпідний комплекс також бере участь в емульгуванні жиру, переносі та всмоктуванні продуктів його розщеплення [52].

На теперішній час при хронічному захворюванні печінки головним симптомом спостерігається синдром міжчасткового холестазу, який виникає внаслідок недостатньої секреції жовчі клітинами печінки та жовчними каналцями через ушкодження клітинних органел. Внутрішньопечінковий холестаза класифікують в залежності від рівня ушкодження на внутрішньодольковий (печінково-каналцевий) та міждольковий (протоковий). Внутрішньодольковий холестаза пов'язаний з деструкцією та зменшенням кількості малих міжчасткових проток. Вміст жовчних кислот у сироватці крові є дуже чутливим показником дисфункції гепатоцитів і є основними маркерами холестаза у хворих з патологією гепатобіліарного тракту [17; 66].

### ***1.1.3. Механізми секреції жовчі.***

Процеси жовчоутворення і жовчовиділення, які здійснюються під контролем гіпоталамічних центрів, біологічно активних речовин та залежать від функціонального стану гепатоцитів, проходить в декілька етапів, основними з яких є внутрішньопечінковий та поза печінковий [8; 48; 71]. Внутрішньопечінковий етап у свою чергу складається з трьох основних етапів жовчоутворення і жовчовиділення:

1. Печінково-клітинний;
2. Каналікулярний;
3. Дуктулярний.

На першому – печінково-клітинному етапі жовчоутворення відбувається:

а) захоплення з крові компонентів жовчі (жовчні кислоти, білірубін, холестерол та ін.) на рівні базолатеральної мембрани гепатоциту;

б) метаболізм, синтез нових складових і їх транспорт в цитоплазмі гепатоцитів;

в) виділення їх через каналікулярну (біліарну) мембрану в жовчні каналікули.

У фізіологічних умовах транспорт жовчних кислот з плазми крові у гепатоцит здійснюється за допомогою транспортних систем, розташованих на біліарній, синусоїдальній та каналцевій поверхнях гепатоциту. Внутрішньоклітинний транспорт жовчних кислот від базолатеральної до каналікулярної мембрани гепатоциту здійснюється цитозольними протеїнами за участю ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі. Важливе значення має трансцитозольний везикулярний транспорт жовчних кислот, білірубину та ліпидовмісних субстанцій. Час проходження компонентів жовчі від базолатеральної до каналікулярної мембрани становить близько 10 хв [54].

Каналікулярний етап. Каналікулярна секреція солей жовчних кислот є важливим етапом формування жовчі. Каналікулярна мембрана, крім лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаз та інших ферментів, містить велику кількість АТФ-залежних транспортних білків, здатних переміщувати компоненти жовчі з цитоплазми в просвіт каналців проти градієнта концентрації. В результаті в каналці поступають жовчні кислоти та їх солі, а також ряд інших осмотично активних речовин (глутатіон, гідрокарбонати), що беруть участь у формуванні двох фракцій жовчі – залежної та незалежної від жовчних кислот, які складають по 225 мл/добу кожна. Вода дифундує в каналікули за осмотичним градієнтом із синусоїдів через щільні міжклітинні з'єднання в середньому по 150 мл/добу. Протікання жовчі в каналікулах прямо пропорційно залежить від вмісту в них жовчних кислот і забезпечується скоротливою функцією мікрофіламентів. Скорочувальна здатність жовчних капілярів регулює швидкість секреції каналікулярної жовчі з жовчних капілярів в жовчні протоки. При виході каналікулярної

жовчі в жовчні протоки осмотично-активні речовини (жовчні кислоти, глутатіон, бікарбонат і різні неорганічні іони) стимулюють пасивну секрецію води з клітин жовчних проток [58].

Дуктулярний етап. З каналікул жовч через проміжні каналці Герінга поступає в екстралобулярні жовчні протоки. Нормальний секреторний тиск жовчі складає 15–25 см вод. ст. Жовчні протоки у результаті з'єднання між собою утворюють інтралобулярні протоки, а потім і загальний жовчний протік. Епітелій протоків секретує гідрокарбонати і воду, і таким чином, формується кінцевий склад жовчі, яка поступає по позапечінковому жовчному протоку (холедоху) в дванадцятипалу кишку (позапечінковий етап). На позапечінковому етапі формування і виділення жовчі відбувається також у жовчному міхурі та у тонкій кишці (міхуровий та інтестинальний етапи). В нормі секреція жовчі визначається функцією ряду мембран транспортних систем гепатоцитів, а також функціональною активністю апарату секреції жовчі [41]. Основним ферментом, який регулює біосинтез жовчних кислот у щурів, є 7 $\alpha$ -гідроксилаза [52].

Майже 90 % жовчних кислот, що секретуються в кишечник із жовчю, всмоктується переважно в дистальному відділі тонкої кишки. Первинні і вторинні жовчні кислоти всмоктуються в клубовій кишці переважно за допомогою механізму активного транспорту, а 98–99 % жовчних кислот, що надійшли до кишечника, повертаються через систему ворітної вени в печінку ресекретуються у складі знову утворюваної жовчі. Цей цикл жовчних кислот називається ентеро-гепатичною (кишково-печінковою) рециркуляцією [26; 52]. Порушення цієї циркуляції призводить до цілої низки патологічних порушень в організмі [8; 66]. Внаслідок низької розчинності літохолева кислота майже не реабсорбується в кишечнику. Невелика кількість солей жовчних кислот (приблизно 500 мг за добу) не абсорбується і виводиться з організму разом з калом. З сечею виводиться невелика кількість жовчних кислот, але він є основним шляхом виведення холестеролу. Жовчні кислоти,

що надходять ентерогапатичним шляхом, гальмують синтез первинних жовчних кислот з холестеролу шляхом блокади 7 $\alpha$ -гідроксилази [26; 52].

## 1.2. Нейрогуморальні механізми жовчносекреторної функції

Внаслідок індивідуальної і кооперативної діяльності клітин печінки відбуваються метаболічні процеси біосинтезу і розчеплення сполук, інтеграція чого забезпечується комплексом регуляторних механізмів. Динамічність складу та властивостей жовчі визначається видовими, статевими та віковими особливостями організму, функціональним станом печінки, інших органів та систем, в тому числі і регуляторних, і, звичайно, характером, силою, тривалістю та поєднанням впливів на організм агентів зовнішнього середовища. Щоденно організм зазнає впливу стресорних чинників, які визначаються як подразники, що загрожують гомеостазу та як такі, що є потенційно небезпечними для організму. Дія зазначених факторів неминуче впливає на функціонування окремих органів та систем організму, оскільки такий неспецифічний вплив спричиняє метаболічну перебудову, до якої залучені усі відомі ланки обміну речовин [42; 91].

Печінка, як одна з найголовніших травних залоз організму одночасно є ключовим органом в проміжному обміні речовин та її роль в адаптивній реакції є винятковою, так як упродовж всього життя індивіда печінка, виконуючи свої багаточисельні функції. Вивчення особливостей функціонування органів травної системи в умовах стресу наразі є досить актуальним. У механізмах декомпенсації адаптаційних можливостей організму за умов стресу істотну роль відіграють порушення у системі нейрогуморальної регуляції. Важливе значення у гуморальному компоненті цієї системи мають кортикостероїдні гормони, які контролюють як

метаболічне забезпечення органів, так і стан тканинних регуляторних систем, що формують захисні реакції організму [13].

У людини за добу утворюється 1000–1800 мл жовчі (близько 15 мл на 1 кг маси тіла). Процес утворення жовчі – секреція жовчі (холерез) – здійснюється безперервно, а надходження жовчі в 12-типалу кишку – жовчовиділення (холекінез) – періодично, в основному під час прийому їжі. Натщесерце в кишечник жовч майже не надходить, вона направляється в жовчний міхур, де при депонуванні концентрується і трохи змінює свій склад, тому прийнято говорити про два види жовчі – печінкову і міхурову [69].

Процес секреції жовчі відбувається постійно, але її секреція підвищується під впливом жовчних кислот, секретину та інших гормонів. Чим більше жовчі виділяється в 12-типалу кишку, то більше всмоктується і жовчних кислот, які з кров'ю надходять знову в печінку, стимулюючи утворення нової порції жовчі [44; 100].

Жовчні кислоти, повертаючись до гепатоцитів у ході ентероциркуляції регулюють синтез холатів. В цілому утворення жовчі відбувається шляхом активного і пасивного транспорту речовин з крові через клітини і міжклітинні контакти (вода, глюкоза, креатинін, електроліти, вітаміни, гормони та ін), активної секреції компонентів жовчі (жовчні кислоти) гепатоцитами і зворотного всмоктування води і ряду речовин з жовчних капілярів, проток і жовчного міхура. Провідна роль в утворенні жовчі належить секреції [39; 68].

Організм людини завжди працює як єдине ціле завдяки гуморальному (за допомогою хімічних речовин) та нервовому (за допомогою нервової системи) механізмам регуляції [44; 106; 163; 169].

Нервова та гуморальна регуляція взаємозв'язані між собою. Гормони впливають на діяльність нервової системи, а утворення та виділення гормонів контролюється нервовою системою. Нервові структури миттєво сприймають

найменші зміни фізико-хімічних параметрів зовнішнього і внутрішнього середовища та реагують на них за допомогою хімічних факторів регуляції. Нервові та гуморальні механізми утворюють нейрогуморальну регуляцію, яка зв'язує в єдине ціле всі системи організму і забезпечує взаємодію з навколишнім середовищем [76; 106].

У школі І.П. Павлова (1898) було досліджено, що умовний подразник викликає зміну кількості і якості виділеної жовчі, залежно від якості безумовного подразника, якому він передує. Жовчоутворення посилюють гормони: епіфіза; гіпофіза – адренкортикотропний, вазопресин; надниркових залоз – глюкокортикоїди; підшлункової – інсулін. А ось гормон щитовидної залози пригнічує процес жовчоутворення [164].

Фістула жовчного міхура не дозволяє дослідити всього процесу жовчовиділення, оскільки надходження печінкової жовчі в жовчний міхур регулюється скороченнями протоки міхура [44; 164].

Як уже вказувалося, жовчовиділення пов'язане з надходженням їжі в травний канал і воно починається вже з 3 до 12 хвилин після споживання м'яса та хліба, а ось після початку пиття протягом 4–8 хвилин [106; 152]. У перші години після споживання їжі жовч має велику щільність, ніж жовч наступних годин, оскільки спочатку надходить концентрована міхурова жовч, а потім вже печінкова. Жовчовиділення викликають такі продукти перетравлення як білки, жири, екстрактивні речовини м'яса, жовч, соляна кислота [152]. Також існує і умовнорефлекторний вихід жовчі, наприклад при розмовах про їжу. При дії речовин, що викликають жовчовиділення, в слизовій оболонці 12-типалої кишки утворюється гормон холецистокінін, який гуморально викликає спорожнення жовчного міхура і вихід жовчі в кишку. Холецистокінін змінює також шлункову секрецію, викликану гастрогастрином. Холецистокінін діє на нервові закінчення блукаючих нервів в жовчному міхурі, і їх вимкнення повністю припиняє його активність [76].

У сечі міститься гормон урохолецистокінін, що викликає скорочення жовчного міхура і жовчовиділення. У слизовій оболонці жовчного міхура утворюється антиурохолецистокінін, який гуморально пригнічує скорочення жовчного міхура [106; 146].

### **1.3. Концепція стресу Ганса Сельє і загальний адаптаційний синдром**

Стрес в наші дні є одним з найбільш поширених видів афектів. Стрес являє собою стан надмірно сильної і тривалої психологічної напруги, яка виникає у людини, коли на її нервову систему впливає емоційне перевантаження. Стрес дезорганізує діяльність людини, викликає порушення нормального ходу її поведінки. Стреси, особливо якщо вони часті і тривалі, роблять негативний вплив не тільки на психологічний стан, але і на фізичне здоров'я людини. Вони являють собою головні «чинники ризику» при прояві і загостренні таких захворювань, як серцево-судинні і захворювання шлунково-кишкового тракту [5; 26; 48; 52; 126; 142].

За словами Ганса Сельє, стрес є неспецифічна (тобто одна і та ж на різноманітні впливи) відповідь організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу, який допомагає йому пристосуватися до цих труднощів, впоратися з ними. Будь-яка несподіванка, яка викликає порушення звичного плину життя, може бути причиною стресу. При цьому, як зазначає Ганс Сельє, не має значення, приємна чи неприємна ситуація, з якою ми зіткнулися. Має значення лише інтенсивність потреби в перебудові або в адаптації [24].

Психічна адаптація є одним єдиним процесом, який, поряд із власне психічною адаптацією, містить у собі ще два аспекти: оптимізацію постійної взаємодії індивідуума з оточенням та встановлення адекватної відповідності між психічними і фізіологічними характеристиками [3].

Концепція стресу була розроблена Гансом Сельє в 30-х роках. Він визначив біологічний стрес як неспецифічну реакцію тіла на будь-яку звернену на його дію. Сельє також говорив, що стрес – це «те, що прискорює процес старіння, проводячи нас через колотнечі життя». Стрес несе шкоду, нанесену організму у відповідь на життєвий досвід людини. Причиною цієї шкоди є реакція людського організму на події, а не самі події. Сама подія, яка викликала стрес, називається «стресором» [36].

Ганс Сельє, основоположник західного вчення про стреси і нервові розлади, визначив наступні стадії стресу як процесу: безпосередня реакція на вплив (стадія тривоги); максимально ефективна адаптація (стадія резистентності); порушення адаптаційного процесу (стадія виснаження). У широкому сенсі ці стадії характерні для будь-якого адаптаційного процесу [37].

Адаптація – це динамічний процес, завдяки якому рухливі системи живих організмів, незважаючи на мінливість умов, підтримують стійкість, необхідну для існування, розвитку і продовження роду. Саме механізм адаптації, вироблений у результаті тривалої еволюції, забезпечує можливість існування організму в постійно мінливих умовах середовища. Завдяки процесу адаптації досягається збереження гомеостазу при взаємодії організму з зовнішнім світом. У зв'язку з цим процеси адаптації містять у собі не тільки оптимізацію функціонування організму, але і підтримку збалансованості в системі «організм-середовище». Процес адаптації реалізується кожного разу, коли в системі «організм-середовище» виникають важливі зміни, і забезпечує формування нового гомеостатичного стану, що дозволяє досягати максимальної ефективності фізіологічних функцій і поведінкових реакцій. Оскільки організм і середовище перебувають не в статичній, а в динамічній рівновазі, їх співвідношення міняються постійно, а, отже, також постійно повинен здійснюватися процес адаптації [3].

Психічну адаптацію розглядають як результат діяльності цілісної самокерованої системи, підкреслюючи при цьому її системну організацію. Психічна адаптація визначається як процес встановлення оптимальної відповідності особистості і навколишнього середовища в ході здійснення властивої людині діяльності, який (процес) дозволяє індивідууму задовольняти актуальні потреби і реалізовувати пов'язані з ними значимі цілі, забезпечуючи в той же час відповідність максимальної діяльності людини, її поведінки, вимог середовища [65; 134].

### ***1.3.1. Різновиди стресу.***

Виділяють два види стресу: фізіологічний (соматичний, фізичний) та психічний (психоемоційний, психосоціальний). Такий поділ є досить умовним, оскільки в фізіологічному стресі є психічні елементи і навпаки [6; 7].

Впливи, що спричинюють стрес, називають стресорами. Їх теж поділяють на фізіологічні (викликають порушення фізіологічних функцій організму, його органів і систем – біль, холод, висока температура, надмірні фізичні навантаження) та психологічні (стимули, які сигналізують про біологічну чи соціальну значущість подій – сигнали загрози, небезпеки, переживання, необхідність розв'язання складних завдань) [49].

Іноколи один стрес зменшує ступінь змін, викликаних наступним стресом тієї ж або іншої природи (радіація в малій дозі істотно зменшує ефект наступної летальної дози; помірні й значні м'язові зусилля, перебування в горах підвищують резистентність людини до інфекцій, прискорюють загоєння ран). Але в більшості випадків комбінація сильних стресів різної природи призводить до сумачії або навіть взаємного посилення ефектів [18; 64; 67].

Стрес можна поділити на два різновиди – еустрес і дистрес. Еустрес здійснює на людину позитивний вплив, мобілізує її, поліпшує увагу, реакції, психічну діяльність, підвищує адаптаційні можливості організму. При дистресі надлишково підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі. Із цим пов'язаний цілий ряд можливих патологічних реакцій: симпато-адреналова активація зі схильністю до вазоконстрикції, зниження варіативності серцевого ритму, гіперактивація і гіперагрегація тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, артеріальна гіпертензія, підвищення вмісту С-реактивного білка і прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 і -6, активація пероксидного окиснення ліпідів. Сукупність перерахованих відхилень в умовах стесу позначаються на функціональному стані внутрішніх органів, зокрема печінки, яка відіграє ключову роль у детоксикації організму [18; 72; 121].

Залежно від характеру і специфічності виникнення стресу фактори ризику його виникнення умовно поділяють на біолого-психологічні і соціально-виробничі. Біолого-психологічні – спадково-конституційні, які визначаються особливостями стану ендокринно-гуморальної системи. У разі схильності людини до якогось захворювання воно виникає при стресі майже завжди. Тому, знаючи цю схильність, можна передбачити засоби профілактики і заходи захисту в умовах дії стрес-фактора. Психологічні фактори частіше виникають в осіб, для яких властиві риси характеру, що сприяють формуванню нервового напруження (конфліктність, нетерпимість, зневіра в собі, агресивність, хронічна тривожність, інтимно-особистісні стосунки) [129]. Соціально-виробничі – соціальні зміни (розлучення, смерть близьких), життєві труднощі, тривале емоційне напруження, постійне відчуття нестачі часу, хронічне стомлення, порушення режиму праці і відпочинку, відсутність взаємодопомоги і взаєморозуміння між співробітниками тощо [6; 7; 47; 78].

Існують три основні підходи до розуміння механізму стресу: екологічний – стрес розуміється як результат взаємодії індивіда з навколишнім середовищем; трансактний – стрес розуміється як індивідуально-приспосувальна реакція людини на ускладнення ситуації; регуляторний – стрес розуміється як особливий клас станів, що відбиває механізм регуляції діяльності в утруднених умовах [6; 7].

### ***1.3.2. Психосоціальний стрес.***

Людина – істота біосоціальна. Кожна людина з першої і до останньої хвилини життя зв'язана з суспільством, з іншими людьми численними і різноманітними зв'язками, відчуває на собі постійний (хоч не завжди усвідомлюваний) контроль з боку батьків, учителів, законів, вимог поведінки, виробництва. Уже сама присутність цих зв'язків і обмежень потенціально стресогенна і нерідко сприймається як тиск, пригнічення, загроза [79]. В поєднанні з високим темпом життя, величезним потоком інформації, подій, впливів інших людей все це викликає у людей генетично уразливих, з слабкою нервовою системою відчуття непереносного гніту суспільства, бажання будь-якою ціною позбавитися від нього – шляхом втечі (постригу в монастир і алкоголізму, наркоманії, комп'ютерної залежності, бандитизму, самогубству) [6; 7].

Соціальний стрес є одним з найбільш розповсюджених факторів розвитку різноманітних психічних та нервових порушень, в тому числі розладів адаптації таких як стан підвищеної тривожності, депресивно подібні порушення, тощо [57; 110; 120]. В суспільстві одним з найсильніших стресорів є протиріччя між пристрастю, інстинктом, відчуттям, з одного боку, і обов'язком, законом, звичаєм, з іншого боку [79].

Етологія (наука про поведінку тварин) виявила глибоку схожість соціальної організації стадних тварин і людського суспільства [6; 7; 35].

Соціальне середовище у людей і тварин має три найважливіші характеристики:

1. Диференціація суспільства або стада на ведучих і тих, кого ведуть (ієрархія) – ієрархічна організація будь-якої соціальної групи необхідна і неминуча, як в силу розподілу обов'язків, так і з-за необхідності управління, підтримання порядку. В будь-якій групі, яка стихійно виникла, неминуче починається боротьба за першість, за владу. У боротьбі за владу перемагає, домінує найсильніший індивід. Виборовши зверхність у стаді, самець-домінант весь час перебуває у евстресі, а самі слабкі члени стада, які постійно відчують пригнічення переносять дистрес. Істотні риси схожості з ієрархією в стадних тварин виявляються і в людському суспільстві: в ієрархії воєнних і авторитарних диктатур, в дещо замаскованих формах і в демократичних країнах, в церквах, університетах, школах, в науці, спорті тощо;

2. Взаємовідносини поколінь, вікова різниця (проблема «батьків і дітей») – для мишей, щурів, приматів характерна агресія дорослої самиці щодо молоді. З дорослішанням молодих мавп зв'язок «мати-дитина» розривається, відношення загострюються, при екстремальному стресі аж до канібалізму. Ранній від'єм від матері, навіть короткочасне, має важкі наслідки для обох. У мавпи-матері спостерігається виражений дистрес: порушення сну, тахікардія, підвищена температура, і все це супроводжується метушнею, стрибками, лементом. У дитини навіть слабкі стреси викликають тривале загальне пригнічення стрес-відповідей, вони залишаються менш емоційними і рухливими [112];

3. Статеві відмінності – статева диференціація людства також є джерелом стресів, виявляється в особливостях реакції на них. Під впливом стресу і чоловіки, і жінки втрачають сон, впадають в депресію, стають неспокійними. Але у жінок є й специфічні стреси, пов'язані з місячними, вагітністю, пологами, годуванням груддю, клімаксом, наступом менопаузи,

переживання, викликані негарною зовнішністю, безпліддям. І все ж жінка стійкіша до стресів, починаючи з народження. Жінки менш агресивні. Але такі стимули стресу, як ревності, заздрість, помста для жінок дещо більш характерні. Алкоголізм розвивається у жінок швидше і протікає важче, ніж у чоловіків. У жінок і чоловіків існують відмінності як причин стресів, так і їх проявів. У жінок причини стресів – це необхідність вирішувати одночасно біологічні й соціальні функції, втрата привабливості з віком тощо. У чоловіків – це невизнання їх соціальних та особистих достоїнств, а також зниження фізичних сил і сексуальних можливостей. У чоловіків проявляється стрес переважно через порушення роботи серцево-судинної системи (перевантаження серцевого м'яза, перепади тиску крові, а тому зміна перенесення кисню до тканин, розвиток атеросклерозу, через що виникає інфаркт або інсульт), через алкоголізм і паління (форма втечі від негативних емоцій), появу виразкової хвороби, імпотенцію. Жінки є більш чутливими та емоційними, у них виразніше пригнічується парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи, тому частіше виникають порушення роботи системи травлення, схильності до страху та депресії, з'являються дисфункції репродуктивної сфери. Різними є і психологічні прояви стресу у чоловіків і жінок. Так, чоловіки більш схильні до нападу та оборони, здатність приймати рішення у них майже не порушується. А жінки стають менш уважними, схильними до депресії, їм складно прийняти певне рішення. Ці характерні ознаки – джерела безлічі психосоціальних стресів [6; 7; 74; 102; 176].

### ***1.3.3. Соціальний стрес як фактор ризику розвитку порушень функцій печінки і жовчовиділення.***

На даний час в медицині під терміном «стрес» мається на увазі стан організму після впливу на нього різних екстремальних чинників фізичної,

біологічної та психогенної природи, що включає в себе неспецифічний набір психофізіологічних реакцій [25; 116; 150; 186].

Спрямованість стресових зрушень визначається в першу чергу швидкістю дії та видом стресового впливу [34; 74]. Серед великого числа факторів, здатних викликати стресорну реакцію організму особливе значення мають стимули і ситуації, що провокують емоційний стрес. З позиції фармакологічного підходу до проблеми стресу виділяють дві якісно різні категорії факторів: одні впливають на тканини безпосередньо викликаючи їх зміни (так званий фізичний стрес), інші діють психогенно, викликаючи емоційно-психічні зміни, які і є джерелом стрес-реакцій [65].

За своєю біологічною природою стрес-адаптивна реакція, що виникає під впливом незвичайних, надзвичайних або екстремальних впливів на організм людини, сприяє пристосуванню організму до нових умов. Однак при досить сильному і тривалому впливі на організмі стресового чинника може наступити зрив пристосувальних (компенсаторних) реакцій і порушення гомеостазу з розвитком стану дистресу [32].

Відомо, що при стресорному (екстремальному) впливі на організм виникає порушення медіаторних та імунних процесів, зсув тканинного метаболізму, енерговитрат і енергоутворення. Кінцевим результатом такого дисбалансу є функціональні та структурні пошкодження тканин і органів, які відіграють істотну роль в розвитку багатьох захворювань. Наразі в літературі накопичений значний обсяг інформації про функціональні і структурні зміни, що розвиваються в організмі в результаті стресового впливу. Одним з органів-мішеней, що реагують на вплив стресорів зміною функціонування, є печінка [26; 48; 52; 126; 142].

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,

остеомаляція) та інших органів і систем [25; 32; 116; 132; 186]. Так, під дією стресу перебудовується метаболізм печінкових ферментів, що належать до родини P<sub>450</sub> (CYP) і похідних коферменту А, розвивається фіброз, стеатоз і неалкогольна жирова хвороба печінки зі збільшенням в ній вмісту тригліцеридів, загального холестеролу, рівнем ІЛ-6 [142]. Крім того, стрес, стимулює синтез альфа-галактозилцераміда, може запускати апоптоз гепатоцитів за рахунок збільшення експресії Fas-рецептори і посилення міграції натуральних кілерів в цей орган [96].

Гострий стрес у людей супроводжується зменшенням інтенсивності аеробного гліколізу, пентозофосфатного циклу, глюконеогенезу, активацією ліполізу, порушенням етерифікування функції печінки, переважаючими енергосубстратами виступають ліпіди [32].

У золотистих сирійських хом'ячків вивчали вплив хронічного соціального стресу на вміст загальних ліпідів, ліпопротеїнів та їхніх фракцій, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів, вільного та естерифікованого холестеролу і показників його метаболізму (сироватка крові та печінка); активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; лізосомної ліпази (печінка) та постгепаринових ліпаз (кров) [25; 116; 187].

Показано, що у тварин у ранній період хронічного стресу ліполіз переважає над ліпогенезом. У пізніші періоди його дії спостерігається активація ліпогенезу, яка, ймовірно і спричинює гіперліпідемію у крові. При цьому такі процеси більш притаманні самцям, ніж самицям, у яких, головним джерелом вільних жирних кислот у крові є ліполіз ліпідів у печінці. Проатерогенний перерозподіл фракцій ліпопротеїнів, що відбувається у стресових умовах, ускладнюється змінами їхнього перетворення ліпазами крові, зокрема через дисбаланс функціонування ензимів – підвищення активності печінкової ліпази на тлі стабільної активності ліпопротеїнліпази. Хронічний соціальний стрес у хом'ячків є проатерогенним чинником унаслідок змін метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, що зумовлює зміщення

рівноваги у транспортуванні їх та використанні у тканинах. Наявність тільки одного стресового чинника (гіпокінезія на ранніх термінах стрессорної реакції) активує в печінці дегідрогенази цитратного циклу, в основному за рахунок НАДФ-залежних ферментів біосинтетичних реакцій. У пізні терміни гіпокінезії активність ферментів печінки достовірно знижується до вихідного рівня [24].

Оксидативний стрес є неспецифічним механізмом, що активується при впливі різноманітних стресорних чинників на печінку [30].

За даними багатьох досліджень, активація вільнорадикального окиснення ліпідів при стресі призводить до пошкодження мембран гепатоцитів і розвитку гепатиту [10; 96].

Вплив гострого стресу на показники жовчовидільної функції печінки в умовах кріоураження шкіри в експерименті проявлявся більш вираженим порушенням швидкості жовчовиділення, окрім цього у досліджуваних показник через 28 діб спостереження так і не досягає рівня контрольної групи. Можна припустити, що значне погіршення жовчовидільної функції печінки в ранній період травми зумовлене активацією ліпідної пероксидації, яка належить до провідних патогенних ланок гострого стресу [53].

Дія кортикостерону в печінці, серці і мозку викликає значне зниження показників антиоксидантного захисту (каталази, глутатіон-трансферази, глутатіон-редуктази і ін.) при підвищенні концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів. Оксидативний стрес є основним патологічним механізмом в дезадаптації до хронічного стресу, а гормони стресу (зокрема, кортикостерон) грають причинний роль у виникненні окислювальних процесів, що викликаються адаптивним відповіддю [102]. Оксидативний стрес, викликаючи інсулінорезистентність за допомогою мембранотропної дії, призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка активує симпатичну нервову систему і посилює подальше надмірне утворення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів. Перекисне

окислення ліпідів супроводжується набуханням мітохондрій, ламкістю лізосом, порушенням цілісності клітинних мембран, що призводить до накопичення токсичних проміжних продуктів, що стимулюють колагеноутворення [40]. Надмірне надходження в печінку вільних жирних кислот, індукує розвиток оксидативного стресу, що може привести до перекисного окислення ліпідів, пошкодження мітохондрій, активації вироблення прозапальних цитокінів, що призводять до запалення, апоптозу і/або некрозу гепатоцитів, а в подальшому до фіброзу і цирозу печінки [97].

В ході реалізації адаптивних ефектів стрес-реакції за допомогою збільшення концентрації в цитоплазмі універсального клітинного трансмітера  $Ca^{2+}$ , активації ліпаз, фосфоліпаз і збільшення вільнорадикального окислення ліпідів, мобілізації енергетичних і структурних резервів, перерозподілу кровотоку, активації синтезу нуклеїнових кислот і білка формуються ушкоджуючі механізми стресу. Надлишкова активація ліпідної тріади, катехоламінової ланки, гіперсекреція глюкагону, кортизолу і паратгормона призводить до прогресуючих порушень метаболізму, що призводить до порушення моторної функції травного тракту, пошкодження паренхіми печінки і формування жирового гепатозу [57].

Таким чином, в умовах стресу в печінці формується комплекс біохімічних реакцій, які можуть викликати розвиток стрес-індукованих механізмів пошкодження гепатоцитів [74; 97; 98].

## РОЗДІЛ 2.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Використані у дослідженні методичні підходи і матеріали

Дослідження проведені в умовах гострого експерименту 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)». Усі експерименти із використанням тварин було виконано у відповідності до Хельсінської декларації (Всесвітня медична асамблея, 1964), Декларації принципів толерантності (28 сесія ЮНЕСКО, 1995), Універсальної декларації по біоетиці та правах людини (ООН, 1997), норм Конвенції про захист прав людини у зв'язку з впровадженням нових біомедичних технологій, прийнятою у 1997 році у м. Ов'єдо (Іспанія) та підписаною Верховною Радою України у 2002 році, Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведені при виконанні дисертаційної роботи експериментальні дослідження жодним чином не суперечать загально прийнятим біоетичним нормам та були здійснені з дотриманням відповідних міжнародних положень, які стосуються проведення експериментальних робіт та клінічних досліджень.

У ході виконання дисертаційної роботи застосовані фізіологічні й біохімічні методи та методи математичної статистики. Об'ємну швидкість

секреції жовчі визначали за допомогою методу канюлювання жовчної протоки у гострих дослідах; визначення жовчних кислот і ліпідів у жовчі щурів проводили методом тонкошарової хроматографії у модифікації Весельського та співавторів [1; 45]; статистичну обробку здійснювали з використанням пакету програм Statistica 5.0 («Stat-Soft», США) [62; 63].

Експериментальні підходи включали декілька етапів. Перший – підготовчий полягав у тому, що включав харчову деривацію із вільним доступом тварин до води упродовж доби перед дослідом та наркотизацію тварини тіопенталом натрію (ВАТ “Київмедпрепарат”, Україна) у дозі 60 мг/кг маси тіла, що вводилися внутрішньоочеревинно.

На другому етапі проводилися оперативні втручання, які дозволяли у відповідних серіях експериментів збирати проби жовчі, в якій надалі можна було визначати якісний і кількісний склад жовчі за вмістом у ній пігментів, холатів і ліпідів.

Третій етап полягав у якісному і кількісному аналізі вільних і кон'югованих жовчних кислот та ліпідів, які містилися у попередньо отриманій у гострих дослідах на щурах із канюльованою жовчною протокою жовчі. На заключному етапі проведено статистичну обробку отриманих значень показників.

## **2.2. Моделювання хронічного соціального стресу**

Вибір моделі соціального стресу базувався на наступних критеріях: можливість набути субординантного статусу, тривалість впливу достатня для сформування відповідного поведінкового стереотипу. Зазначеним критерієм 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 [137].

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.

Протягом трьох днів до початку стресу проводили тестування щурів-доместиків на наявність агоністичної поведінки шляхом підсадження до них в клітки індіферентних щурів, які не входили до складу експериментальних тварин. Доместиків, які не демонстрували агресивної поведінки виключали з експерименту.

Стрес створювався щоденними агоністичними взаємодіями між тваринами. За 10 хв допочатку 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 хв для агоністичних взаємодій. Після цього, у клітку на 20 хв встановлювали прозору перфоровану перегородку, що давала можливість візуального, нюхового та слухового, але не фізичного контакту щурів. Кількість атак доместиків та їхня активність контролювалися та фіксувалися за допомогою веб-камери Logitech. Надалі отримані відео-матеріали аналізувалися при перегляді дослідниками [46].

### **2.3. Когнітивний тест (дослідження пам'яті в тесті розпізнавання об'єкту)**

Когнітивний тест заснований на схильності тварин надавати перевагу взаємодії із новим об'єктом над раніше знайомим. Тест широко використовується для оцінки функцій гіпокамп-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, відміни наркотичних препаратів, тощо [75; 82].

Ще у 1950 році Берлайн (Berlyne) показав, що новий стимул (новий об'єкт для дослідження) для тварини призводить до моторної відповіді, яку можна назвати «цікавістю», і, якщо пред'явлення нового стимулу продовжується в часі, то «цікавість» тварини зменшується [80].

Переваги використання даного тесту полягають в тому, що він не вимагає зовнішньої мотивації, винагороди чи покарання, тобто дозволяє уникати аверсивних стимулів, оскільки використовує властиву тваринам схильність досліджувати нове, потребує лише нетривалого звикання і може бути відтворений з використанням різноманітних модифікацій дизайну установки та модельних об'єктів.

Установка являє собою квадратну камеру 40 x 40 x 40 см (В x Ш x Д) із темними стінками. В двох кутках на відстані 4 см від стінок камери закріплювали два об'єкти. Об'єкти представляли собою пари предметів різних за формою, кольором і матеріалом: скляні банки, металеві гантелі, пластико-металеві йоршики та прямокутники з пінопласту. Всі об'єкти були висотою 15–16 см і розміщувались у скляних піддонах діаметром 9 см. Вибір ґрунтувався на здатності для маніпулятивності, складності, розміру, фактурі, тощо. Зазначені параметри підбиралися таким чином, щоб обидва об'єкти вимагали приблизно однакову кількість часу на взаємодію з кожним із них.

Дослідження проводилось у ізольованій кімнаті у період з 13 до 18 години при приглушеному світлі. Процедура тесту включає три етапи: звикання, дослідження, вибору [170].

На етапі звикання об'єкти з камери прибирали і тварини досліджували порожню установку протягом 3 хвилин для ознайомлення з умовами тестування. Наступного дня на етапі дослідження в установку поміщали два

однакових об'єкти. Щурів висаджували в протилежний від об'єктів бік установки і протягом 3 хв реєстрували тривалість дослідження кожного з об'єктів. По закінченню етапу дослідження тварина поверталась в домашню клітку. Етап вибору проводили через 15 хв після закінчення етапу дослідження. Деяких з об'єктів, присутніх на етапі дослідження, замінювали на нові. Розміщення нового об'єкта зліва або справа, а також комбінації об'єктів були урівнянні між всіма щурами. Тварин поміщали в протилежний від об'єктів бік установки і протягом 3 хвилин проводили реєстрацію часу витраченого твариною на обстеження нового і знайомого об'єктів. Після кожної тварини на кожному з етапів дослідження, підлогу арени протирати 70 % розчином етанолу. Критерієм дослідження щуром об'єкту вважали реакції прийняття та наближення (напрямок носа до об'єкту на відстані не більше 2 см) [130; 170].

Реєстрували тривалість дослідження обох об'єктів на етапі дослідження, тривалість дослідження обох об'єктів на етапі вибору. Стан пам'яті визначали за коефіцієнтом дискримінації, що являв собою відношення тривалості дослідження нового об'єкту до тривалості дослідження обох об'єктів [92; 130; 170]. Рівень дослідницької активності визначали за сумарною тривалістю дослідження об'єктів на кожному етапі тесту.

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.

#### **2.4. Реєстрація об'ємної швидкості секреції жовчі у щурів**

Для дотримання відповідних морально-етичних норм проведення експериментів із використанням тварин під час проведення гострих дослідів

на щурах для їх наркотизації використано тіопентал натрію в дозі 6 мг на 100 г маси тіла тварини, внутрішньочеревно [28]. Оперативне втручання полягало у наступних діях: після лапаротомії підводилися під жовчну протоку 3 лігатури, а потім у відпрепаровану таким чином жовчну протоку через невеликий надріз її стінки вводили тонкий металевий зонд. Далі по цьому зонду в порожнину жовчної протоки вводили порожнисту пластикову канюлю (за діаметром відповідну до діаметру жовчної протоки) із прикріпленою поліетиленовою трубкою, а далі сполучали цю поліетиленову трубку з мікропіпеткою. Завдяки цьому методичному підходу ми змогли вимірювати об'єм секретованої печінкою жовчі за визначений термін часу (10 хвилин, 30 хвилин).

Ще однією важливою деталлю при проведенні експерименту було підтримання упродовж дослідження постійної температури тіла тварини та запобігання пересихання розітнутої черевної порожнини після лапаротомії і канюлювання жовчної протоки. Для цього двома лігатурами стягували протилежні стінки розітнутої черевної порожнини, а на поверхню рани накладали марлеву серветку.

Виміри об'єму жовчі, секретованої печінкою лабораторних щурів, здійснювали кожні десять хвилин протягом 3 годин гострого дослідження.

Після завершення операції і канюлювання жовчної протоки упродовж першого півгодинного проміжку експерименту стабілізувався стан тварини та жовчосекреторна функція печінки. Лише через 30 хвилин після канюлювання жовчної протоки починали реєструвати об'єм секретованої печінкою жовчі.

Реєстрація об'єму секретованої печінкою жовчі відбувалася шляхом збору десятихвилинних проб протягом 3-х годин, причому кожні три 10-хвилинні проби зливалися в одну ємність (еппандорф). За одиницю, що характеризує жовчосекреторну функцію печінки, вважали середню об'ємну швидкість секреції жовчі, котру розраховували за об'ємом жовчі (мкл), що

продукувалась упродовж 1 хв по відношенню до 1 г маси печінки, тобто мкл/хв на г печінки [29].

## 2.5. Визначення жовчних кислот у жовчі щурів

У жовчі щурів присутні такі кон'юговані жовчні кислоти: таурохолева, таурохенодезоксихолева, тауродезоксихолева, глікохолева, глікохенодезоксихолева, глікодезоксихолева і вільні жовчні кислоти – холева, хенодезоксихолева і дезоксихолева. Із кон'югованих жовчних кислот у жовчі щурів у найбільшій кількості міститься таурохолева кислота, із вільних – холева [12].

Після збору проб та виміру рівня холерезу проводили аналіз якісного складу жовчі щурів. Розділення фракцій жовчних кислот жовчі щурів проводили методом тонкошарової хроматографії, запропонованим Весельським С. П. та співавторами [1; 45]. Використаний метод дозволив виявити у жовчі щурів окремо тригідроксихоланову холеву кислоту та її тауро- і глікокон'югати, а у суміші три фракції дигідроксиохоланових кислот: кон'юговані таурохенодезоксихолеву і тауродезоксихолеву, глікохенодезоксихолеву і глікодезоксихолеву, вільні хенодезоксихолеву і дезоксихолеву кислоти.

Для відділення жовчнокислотної фази до жовчі додавали ацетонетанольну суміш (3:1), яку центрифугували після витримання в морозильній камері. Висушений екстракт розчиняли у суміші етанол–вода (6:4). Отримані проби наносили по 5 мкл аплікатором в розмічені точки на хроматограмі. Хроматографічний розподіл вільних і кон'югованих жовчних кислот проводили в суміші аміловий ефір оцтової кислоти–толуол–бутанол–оцтова кислота–вода (3:1:1:3:1) на тонкошарових пластинах "Silufol". Фракції жовчних кислот ідентифікували за допомогою стандартних препаратів та

флуоресценції в ультрафіолетовому діапазоні при активації сірчаною кислотою.

Жовчні кислоти розділялися таким чином: таурохолева кислота, суміш таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої, глікохолева кислота, суміш глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої, холева кислота, суміш хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот.

Далі для кількісного визначення жовчних кислот за допомогою денситометра у відбитому світлі отримані хроматограми попередньо фарбували складним барвником до якого входили 15 мл льодяної оцтової кислоти, 1 г фосфорномолібденової кислоти, 1 мл сірчаної кислоти та 5 мл 50 % розчину трихлороцтової кислоти. Потім хроматограми проявляли у термостаті при температурі 60–70°C упродовж 5 хвилин і визначали точний вміст жовчних кислот на хроматографі, використовуючи денситометр ДО–1М ( $\lambda=620\text{nm}$ ) та калібрувальні криві по кожній окремій жовчній кислоті. Чутливість методу становить 0,25–0,35 мкг холатів у пробі. Концентрацію жовчних кислот у пробах жовчі розраховано у мг %.

## **2.6. Визначення ліпідів у жовчі щурів**

Жовч містить вільний холестерол, який секретується в неї із печінки у формі везикул [183]. Окрім вільного холестеролу, жовч також містить його ефіри з жирними кислотами, які є розчинною й більш придатною формою транспортування цього ліпиду [167]. Секреція в жовч холестеролу та його ефірів супроводжується виходом ще одного компонента – фосфоліпідів, 95 % яких у складі секрету становить фосфатидилхолін [108]. Жовч також містить тригліцериди, які надходять із крові, метаболізм яких тісно пов'язаний із перетворенням жовчних кислот і холестеролу [157]. Ще одним компонентом жовчі є вільні жирні кислоти, частина яких має мембранне походження, а

інша активно секретується із клітин печінки [154]. За літературними даними у відсотковому відношенні частка фосфоліпідів у жовчі щурів складає близько 39 %, холестеролу і його ефірів майже 27 %, вільних жирних кислот біля 23 %, тригліцеридів – 11 % [138].

Кількісне і якісне визначення ліпідів у жовчі щурів проводили методом тонкошарової хроматографії у модифікації, запропонованій Весельським та співавторами [1; 45].

Зібрану у гострих дослідах жовч по 20–50 мкл наносили на попередньо розмічений та підписаний простим олівцем фільтрувальний обеззолений папір. Папір із нанесеними порціями жовчі поміщали на сітчасту підставку, щоб випарувалася вода. Далі суху пробу (пляма жовчі на папері) подрібнювали ножицями на маленькі шматочки (до 4 мм<sup>2</sup>) і засипали в скляну пробірку та щільно закривали.

Екстракцію ліпідів жовчі проводили однофазною системою органічних розчинників у наступному співвідношенні: хлороформ–ацетон–етанол (7:2:1). Кількість суміші розчинників екстрагуючої системи брали у співвідношенні до проби (20:1). У пробірку до подрібненого зразка наливали 1 мл вказаного розчинника, і на 15 хвилин ставили в коливальний апарат. Потім отриману рідину зливали в точно зважений бюкс, а до решти проби додавали ще два рази по 0,5 мл екстрагуючої суміші (з 5-хвилинним інтервалом перебування в коливному апараті). Отриманий таким чином екстракт, що містить ліпідів жовчі, після випаровування розчинника піддавався подальшому аналізу.

Хроматографічне розділення ліпідів жовчі проводили на тонкошарових пластинах "Silufol" розміром 15x15 см, попередньо активуючи їх упродовж 1 години в термостаті при 110 °С. В той же час у хроматографічну камеру для кращого насичення вносили фільтрувальний папір і наливали суміш розчинників: гексан–діетиловий ефір–оцтова кислота (7:23:1). Сухий залишок ліпідів розчиняли в хлороформно–бензолно–ацетоновій суміші

(1:2:1) в 20–100 мкл (у залежності від аналізованої біорідини) та наносили на попередньо розмічену хроматограму.

Розподіл ліпідів на основні фракції, якими є фосфоліпіди, вільний холестерол, вільні жирні кислоти, тригліцериди та ефірозв'язаний холестерол [119], відбувається упродовж 11–14 хвилин.

Після видалення з хроматограм у витяжній шафі розчинника, їх фарбували 10 %-ним розчином фосфорномолібденової кислоти в етанолі, а потім ще вологими клали в термостат, де підтримувалася температура 110 °С, для проявлення.

Для безпосередньої кількісної оцінки вмісту ліпідів у пробах жовчі використовували денситометр ДО–1М. Концентрацію ліпідів у пробах жовчі виражали у мг %.

## **2.7. Оцінка якісних і кількісних характеристик жовчі щурів**

Зміни секреторної і біосинтетичної функції печінки базувалися на концентрації жовчних кислот і ліпідів. Кількість певної речовини перераховували на одиницю маси тіла тварини, що дозволяло співставляти кожен дослід із контролем. Враховуючи, що серед основних фракцій ліпідів є безпосередні попередники біосинтезу жовчних кислот, а інші відіграють провідну роль в стійкості колоїдного стану жовчі, було доцільно розрахувати низку специфічних співвідношень окремих компонентів жовчі, тобто її коефіцієнтів [15; 16]. Ці коефіцієнти характеризують якісні властивості жовчі та відображають певні особливості перебігу обмінних процесів у гепатоцитах.

Колоїдостійкість жовчі визначається так званим холато-холестериновим коефіцієнтом, котрий розраховували за співвідношенням сумарної концентрації жовчних кислот (холатів) до концентрації загального

холестеролу. Згідно до рекомендованих для оцінки властивостей жовчі показників [15] розраховано також коефіцієнт етерифікації холестеролу (співвідношення загального холестеролу (вільний холестерол+естерифікований холестерол) до його естерифікованої форми).

Характер біохімічних механізмів утворення і біотрансформації специфічних компонентів жовчі та інтенсивність перебігу цих процесів визначали розрахувавши коефіцієнти кон'югації (співвідношення концентрацій кон'югованих до вільних жовчних кислот), гідроксилування (співвідношення концентрацій тригідроксихоланових (холевої кислоти та її тауро- і глікокон'югатів) до дигідроксихоланових жовчних кислот (хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот та їх тауро- і глікокон'югатів)), а також за співвідношенням таурокон'югатів до глікокон'югатів жовчних кислот.

## **2.8. Статистична обробка отриманих результатів досліджень**

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики з врахуванням t-критерію Ст'юдента за допомогою пакету Statistica 5.0 («Stat Soft», США) [19; 50; 51; 62; 63].

Кожну групу перевіряли на нормальність за критерієм Шапіро-Вілко. Розподіл цифрових даних був відмінний від нормального. Відмінності між дослідною і контрольною групами шукали за критерієм Мана-Уїтні ( $p \leq 0,05$ ), а відмінності у дослідній групі між вихідним рівнем секреції та рівнем секреції після введення серотоніну – за критерієм Вілкоксона ( $p \leq 0,05$ ). Результати, значення яких мали ненормальний розподіл подані у вигляді медіани та верхнього і нижнього кuartилів (Me [Q25; Q75]). Масиви даних із нормальним розподілом представлені у вигляді  $M \pm m$  (середнє

значення $\pm$ середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$  [61; 62]. Для встановлення статистичної значущості змін показників поведінки тварин у відповідності до завдань того чи іншого етапу дослідження використовували як непараметричні, так і параметричні методи [60]. Останні застосовувалися після аналізу розподілу варіант та виявлення нормального їх розподілення. Для усіх застосованих статистичних методів рівень значущості (ймовірність помилкового відхилення нульової гіпотези) був не більшим 5 %.

Попередню обробку одержаних даних, оформлення графічних ілюстрацій здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2016.

## **2.9. Використані препарати**

Для виконання поставлених задач використовувалися наступні препарати: для наркотизації тварин – тіопентал натрію (ВАТ “Київмедпрепарат”, Україна) у дозі 60 мг на кг маси тіла тварини, доксициклін у дозі 540 мг на кг маси тіла тварини (ПАО НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна), корвітин (ПАО НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) у дозі 1 мг на кг маси тіла тварини.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

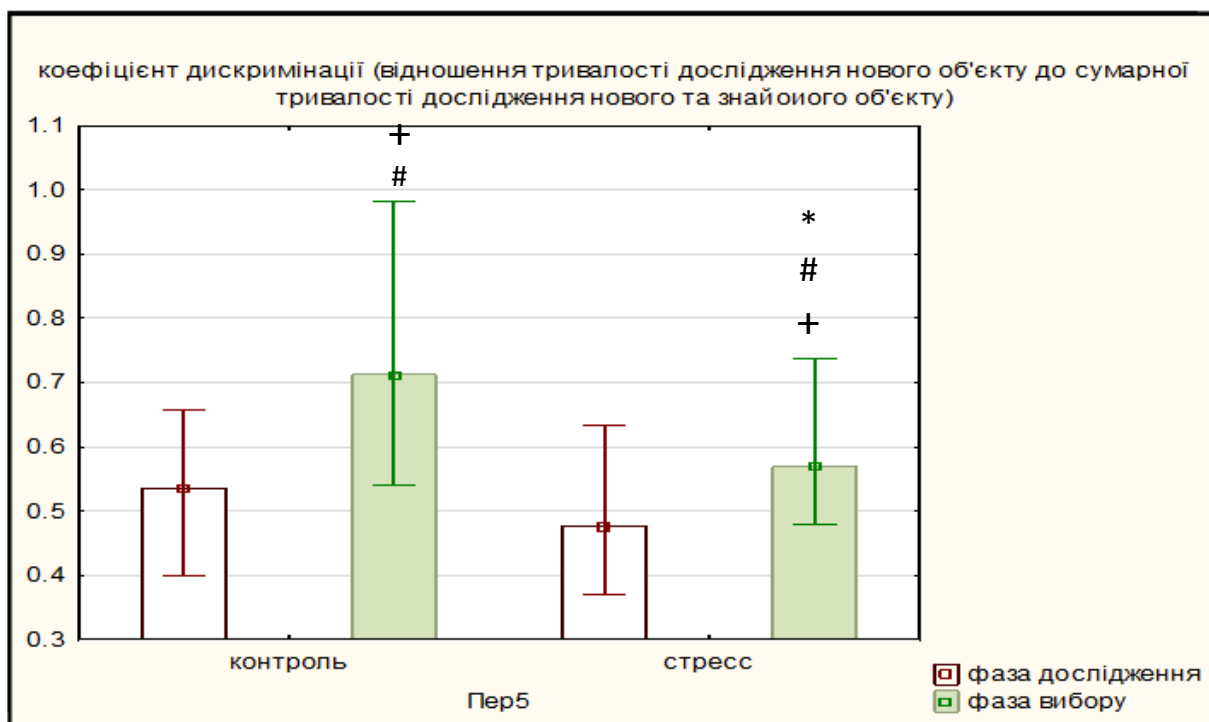
#### 3.1. Жовчносекреторна функція печінки щурів в умовах експериментального соціального стресу

##### *3.1.1. Дослідження стану пам'яті та рівня дослідницької активності у тесті розпізнавання об'єктів.*

У тесті розпізнавання об'єкту оцінювали рівень дослідницької активності та стан пам'яті експериментальних тварин. Реєстрували тривалість дослідження обох об'єктів на етапі дослідження та на етапі вибору. Вираховували сумарний час дослідження об'єктів у тесті. Стан пам'яті визначали за коефіцієнтом дискримінації, що являв собою відношення тривалості дослідження нового об'єкту до тривалості дослідження обох об'єктів. Рівень дослідницької активності визначали за сумарною тривалістю дослідження об'єктів на кожному етапі тесту.

Стан пам'яті та навчання 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 (Рис. 3.1).

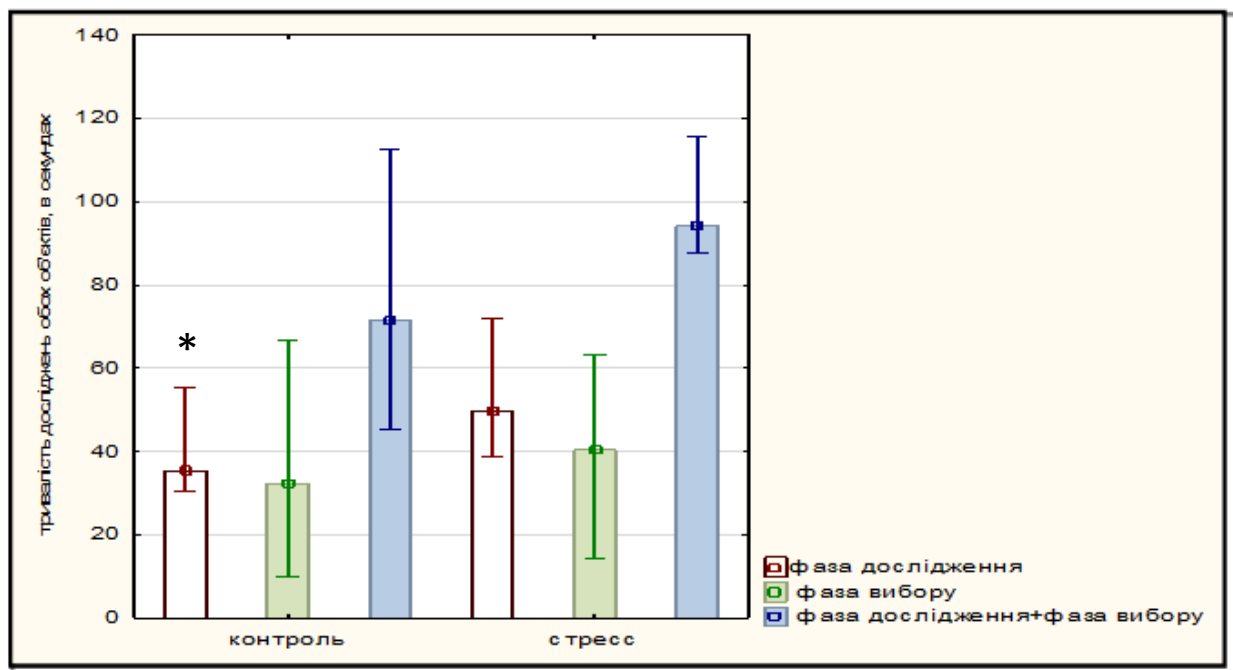
Також встановлено вірогідне пригнічення здатності до запам'ятовування у щурів, які зазнали соціального стресу, що проявилось у зменшенні коефіцієнта дискримінації як наслідку зменшення рівня розпізнавальної пам'яті у даній групі тварин (Рис. 3.1).



**Рис. 3.1. Коефіцієнт дискримінації (відношення тривалості дослідження нового об'єкту до сумарної тривалості дослідження нового та знайомого об'єкту) самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес ( $n=9$ ).**

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  в порівнянні з контролем; # –  $p \leq 0,05$  в порівнянні з фазою дослідження; + –  $p \leq 0,05$  в порівнянні зі значенням 0,5.

Дослідницька активність щурів після хронічного соціального стресу: стрес призводив до збільшення рівня дослідницької активності щурів у фазу дослідження в порівнянні з контрольними тваринами, що може бути пояснено певною загальною активацією тварин даної групи, викликаною процедурою соціального стресування (Рис. 3.2). Однак у фазу вибору даний показник статистично не відрізнявся між групою контрольних та стресованих тварин (Рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Дослідницька активність самців щурів після хронічного соціального стресу, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес ( $n=9$ ).

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  в порівнянні з контролем.

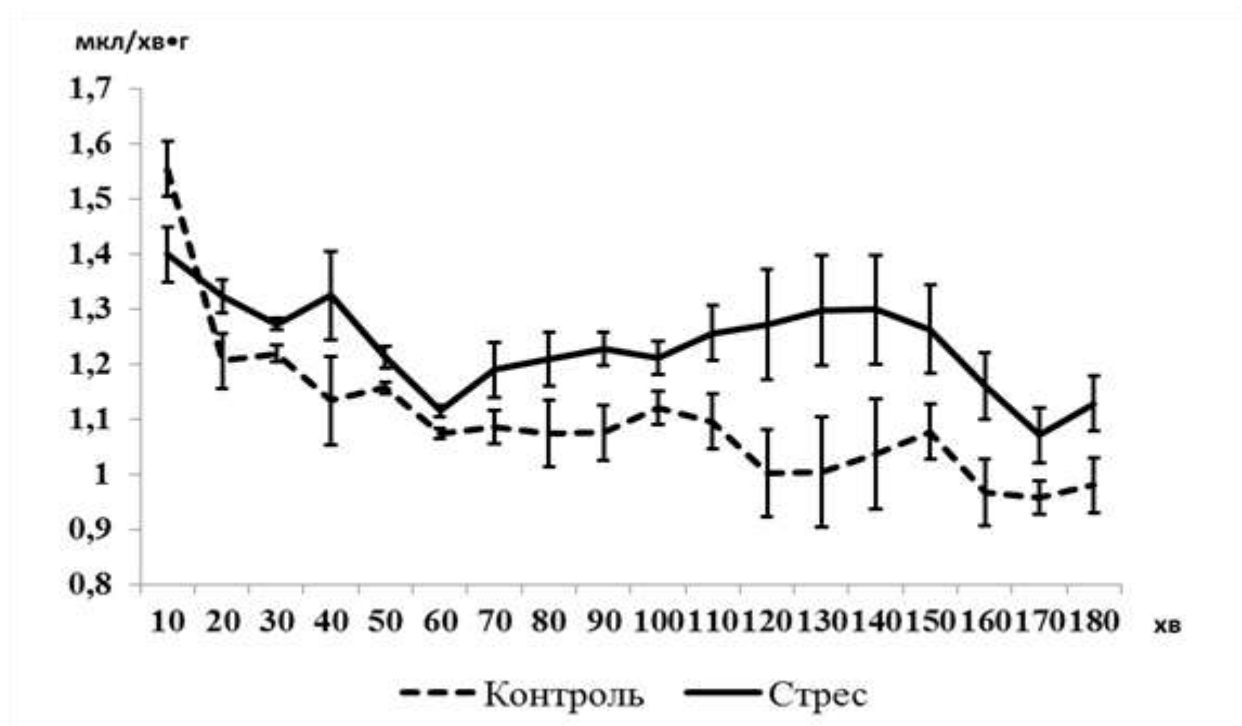
Таким чином, хронічний соціальний стрес призводить до незначного збільшення рівня загальної активності тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування.

### **3.1.2. Холерез у щурів в умовах експериментального соціального стресу.**

Протягом всього дослідження через добу після завершення процедури експериментального соціального стресу не виявлено статистично значимих відмінностей об'ємної швидкості секреції жовчі порівняно із контролем (Рис. 3.3).

Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $1,07 \pm 0,60$ – $1,40 \pm 0,38$  мкл/хв•г печінки. Так, на початку дослідження сереня об'ємна швидкість секреції жовчі зменшувалась до  $1,40 \pm 0,38$  мкл/хв•г

печінки, тобто на 9,68 % порівняно з контрольними значеннями –  $1,55 \pm 0,30$  мкл/хв•г печінки. А через 2,5–3 год гострого досліду, показник середньої об'ємної швидкості збільшився до  $1,13 \pm 0,63$  мкл/хв•г печінки, тобто на 15,31 % порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.3).

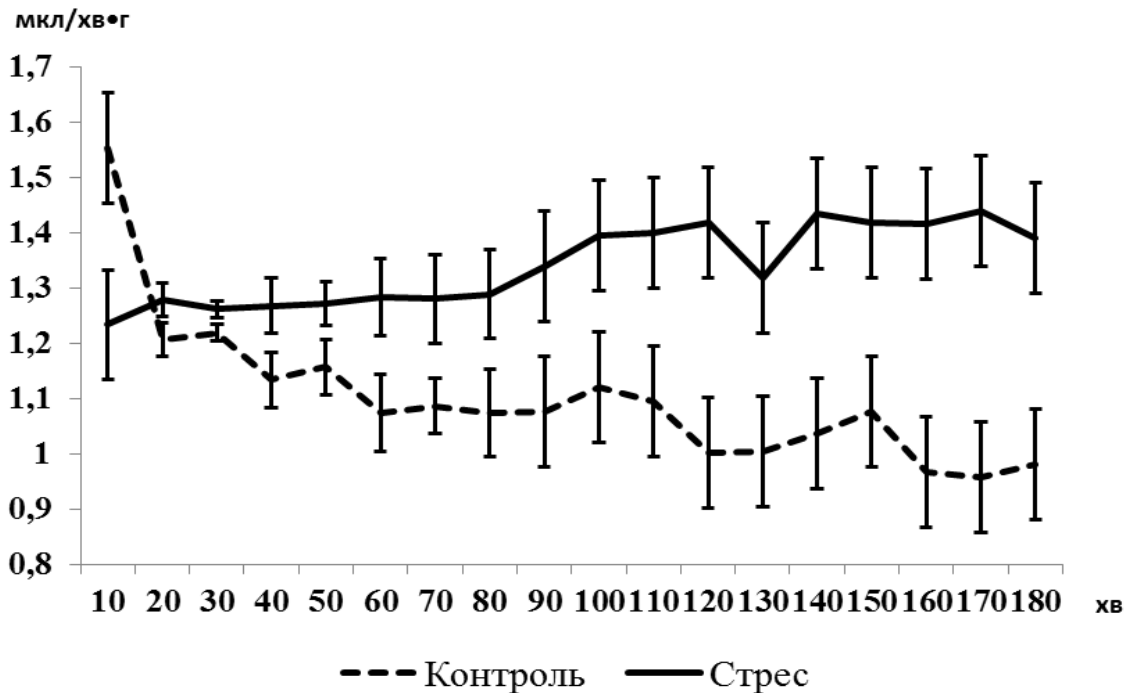


**Рис. 3.3.** Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв•г печінки) через добу після завершення процедури експериментального соціального стресу у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес ( $n=9$ ).

Протягом всього експерименту, через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу не відбувалося статистично значимих змін секреції жовчі (Рис. 3.4).

Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $1,23 \pm 0,29$ – $1,44 \pm 0,59$  мкл/хв•г печінки. Так, на початку досліду середня об'ємна швидкість секреції жовчі зменшувалась до  $1,23 \pm 0,29$  мкл/хв•г печінки, тобто на 20,65 % порівняно з контрольними значеннями –  $1,55 \pm 0,29$  мкл/хв•г печінки. А через 2,5–3 год гострого досліду, показник

середньої об'ємної швидкості збільшився до  $1,39 \pm 0,56$  мкл/хв•г печінки, тобто на 41,84 % порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.4).



**Рис. 3.4.** Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв•г печінки) через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес ( $n=9$ ).

### *3.1.3. Холати жовчі щурів при експериментальному соціальному стресі.*

Значною мірою інтенсивність секреції жовчі об'єктивно свідчить про функціональний стан печінки, а зміни вмісту в жовчі специфічних органічних компонентів – жовчних кислот відображають перебіг багатьох обмінних процесів у гепатоцитах [12; 111].

Відомо, що секреція жовчі – це складний багатоетапний енергозалежний процес утворення, біотрансформації і транспорту компонентів жовчі до первинних жовчних каналікул. Одними з основних специфічних органічних

компонентів жовчі, що визначають інтенсивність її секреції та її властивості, є жовчні кислоти [125; 175; 183]. Характерними для жовчі щурів є холева, хенодезоксихолева, дезоксихолева, літохолева кислоти та їх кон'югати з таурином і гліцином.

У жовчі щурів найбільшою є концентрація кон'югованої з таурином холевої кислоти – таурохолевої. Другою за кількісним вмістом у жовчі є глікохолева кислота. Близьких до глікохолевої кислоти значень досягає і концентрація суми таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот, які застосована методика дозволяє виявити у суміші. Значно меншою, ніж концентрація кон'югованих жовчних кислот, у жовчі щурів є концентрація вільних жовчних кислот, як тригідроксихоланової холевої кислоти, так і дигідроксихоланових хенодезоксихолевої та дезоксихолевої [12].

Концентрація таурохолевої кислоти у жовчі щурів самців через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу була нижчою від контролю у всіх шести пробах на 6,48 %, 7,88 %, 16,88 % ( $p < 0,05$ ), 24,82 % ( $p < 0,05$ ), 29,86 % ( $p < 0,05$ ) та 37,67 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.1).

Концентрація суми таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот у тварин через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу була нижчою у всіх шести пробах порівняно з контролем на 20,34 % ( $p < 0,05$ ), 23,97 % ( $p < 0,05$ ), 28,5 % ( $p < 0,05$ ), 32,28 % ( $p < 0,05$ ), 38,32 % ( $p < 0,05$ ) та 44,66 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.1).

Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі щурів самців в умовах експериментального соціального стресу була нижчою від контролю у всіх шести пробах на 2,94 %, 8,6 % ( $p < 0,05$ ), 14,8 % ( $p < 0,05$ ), 20,45 % ( $p < 0,05$ ), 23,88 % ( $p < 0,05$ ) та 28,44 % ( $p < 0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Концентрації кон'югованих жовчних кислот у жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів після соціального стресу (n=9),

M±m, мг %

проби жовчі, час досліджу	групи щурів (серія)	фракції кон'югованих жовчних кислот			
		таурохолева кислота	таурохенодезоксихолева+тауродезоксихолева кислоти	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	141,77±13,82	23,57±6,23
	стрес	169,12±25,85	<b>82,12±13,34*</b>	137,60±14,57	26,27±5,10
2 (60 хв)	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	143,99±8,42	21,94±4,54
	стрес	164,90±22,58	<b>79,42±9,88*</b>	131,60±13,43	24,65±2,75
3 (90 хв)	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	137,20±9,16	20,79±5,01
	стрес	<b>146,02±28,71*</b>	<b>71,33±8,60*</b>	<b>116,90±16,07*</b>	21,35±1,68
4 (120 хв)	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	132,49±11,64	20,44±4,19
	стрес	<b>130,08±33,12*</b>	<b>64,92±8,64*</b>	<b>105,40±14,16*</b>	17,00±1,35
5 (150 хв)	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	122,73±16,12	19,13±4,09
	стрес	<b>116,43±31,08*</b>	<b>57,23±6,67*</b>	<b>93,42±9,63*</b>	<b>14,27±1,35**</b>
6 (180 хв)	контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	122,13±16,06	17,42±3,70
	стрес	<b>99,83±26,52*</b>	<b>49,67±7,95*</b>	<b>87,40±5,55**</b>	<b>10,83±1,31***</b>

Примітка: стрес – тварини через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу; \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Концентрація глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот у жовчі тварин через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу була більшою від контролю з першої по третю проби на 11,45 %, 12,35 % та 2,7 % відповідно. А ось в четвертій, п'ятій та шостій пробах гострого дослідження концентрація глікохолатів у жовчі щурів самців була меншою від контролю на 16,83 %, 25,4 % ( $p<0,01$ ) та 37,83 % ( $p<0,01$ ) (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.2

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	фракції вільних жовчних кислот	
		холева кислота	хенодезоксихолева+ дезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	19,87±4,77	8,34±1,98
	стрес	<b>8,62±1,80*</b>	<b>3,83±0,53*</b>
2 (60 хв)	контроль	19,84±4,27	7,89±1,32
	стрес	<b>4,98±1,57*</b>	<b>2,75±0,45*</b>
3 (90 хв)	контроль	18,89±4,45	7,54±1,19
	стрес	<b>2,82±0,82**</b>	<b>1,73±0,45**</b>
4 (120 хв)	контроль	18,49±4,19	7,37±1,09
	стрес	<b>1,75±0,39**</b>	<b>1,18±0,31**</b>
5 (150 хв)	контроль	18,71±3,84	7,41±0,85
	стрес	<b>1,17±0,34**</b>	<b>0,80±0,17**</b>
6 (180 хв)	контроль	18,33±3,24	7,40±0,83
	стрес	<b>0,70±0,28**</b>	<b>0,58±0,15*</b>

Примітка: стрес – тварини через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу; \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Концентрація холевої кислоти у жовчі щурів самців через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу була нижчою від контролю у всіх шести пробах на 56,62 % ( $p < 0,01$ ), 74,9 % ( $p < 0,01$ ), 85,07 % ( $p < 0,01$ ), 90,53 % ( $p < 0,01$ ), 93,75 % ( $p < 0,01$ ) та 96,18 % ( $p < 0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.2).

Концентрація хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот у жовчі щурів через місяць після завершення процедури експериментального соціального стресу була нижчою від контролю на протязі всього гострого дослідження на 54,08 % ( $p < 0,01$ ), 65,15 % ( $p < 0,01$ ), 77,06 % ( $p < 0,01$ ), 83,99 % ( $p < 0,01$ ), 89,2 % ( $p < 0,01$ ) та 92,16 % ( $p < 0,05$ ) (Таблиця 3.2).

У щурів, яких піддавали хронічному стресуванню (через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу), виявлено істотні зміни складу холатів жовчі порівняно з тваринами контрольної групи (Таблиця 3.3).

Концентрація кон'югованих холатів у печінковому секреті щурів через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу значно нижча, ніж у тварин контрольної групи. Вміст таурохолевої кислоти в двох останніх зразках жовчі самців-інтродерів був на 23,4–23,6 % ( $p < 0,05$ ) менший від контролю, а дигідроксихоланових таурокон'югатів (таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот) у трьох останніх пробах – на 18,9–23,14 % ( $p < 0,05$ ; Таблиця 3.3).

За умов хронічного соціального стресу, через добу після завершення впливу стресу, у самців щурів ще більше пригнічувалися процеси, які забезпечували надходження з гепатоцитів до жовчних каналікул глікокон'югатів жовчних кислот. Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі самців-інтродерів була на 32,9–51,3 % ( $p < 0,001$ ) нижчою від контрольних значень, а концентрація глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот – на 33,8–55,7 % ( $p < 0,05$ ) (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та при тривалих впливах експериментального хронічного соціального стресу (n=9), M±m, мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	таурохолева кислота	таурохенодезок-сихолева і тауродезок-сихолева кислоти	тауролітохолева кислота	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева і глікодезок-сихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	0	141,77±13,82	23,57±6,23
	стрес	184,42±21,98	100,91±11,57	<b>22,03±7,97***</b>	<b>95,06±34,74***</b>	<b>10,43±4,91***</b>
2 (60 хв)	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	0	143,99±8,42	21,94±4,54
	стрес	182,16±23,53	100,91±12,10	<b>21,87±7,40***</b>	<b>91,34±32,63***</b>	<b>10,14±3,42***</b>
3 (90 хв)	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	0	137,20±9,16	20,79±5,01
	стрес	168,19±25,84	91,89±9,96	<b>16,99±6,20***</b>	<b>82,45±29,43***</b>	<b>12,21±4,78***</b>
4 (120хв)	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	0	132,49±11,64	20,44±4,19
	стрес	139,27±42,80	<b>77,74±19,37*</b>	<b>15,32±5,78***</b>	<b>72,79±26,49***</b>	<b>11,94±4,33***</b>
5 (150 хв)	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	0	122,73±16,12	19,13±4,09
	стрес	<b>127,22±44,84*</b>	<b>74,71±15,99*</b>	<b>11,65±7,24**</b>	<b>65,81±21,90***</b>	<b>12,56±5,04**</b>
6 (180 хв)	контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	0	122,13±16,06	17,42±3,70
	стрес	<b>122,30±40,93*</b>	<b>68,98±13,81***</b>	<b>9,55±5,76***</b>	<b>59,51±19,19***</b>	<b>11,54±5,11*</b>

Примітка: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Причому у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу вміст глікокон'югатів у всіх шести зібраних упродовж

гострого досліді зразках жовчі менший, ніж у контрольних пробах на 55,75 % ( $p < 0,001$ ), 53,78 % ( $p < 0,001$ ), 41,27 % ( $p < 0,001$ ), 41,58 % ( $p < 0,001$ ), 34,34 % ( $p < 0,01$ ) і 33,75 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.3).

Таким чином, оскільки концентрація глікохолатів виявляється нижчою від контролю вже у першій півгодинній пробі жовчі, можемо вважати, що утворення і секреція цієї фракції кон'югованих жовчних кислот гепатоцитами істотно пригнічується в умовах хронічного соціального стресу. Натомість у стресованих самців (тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу) концентрація таурокон'югатів у зразках жовчі, зібраних на початку гострого досліді, статистично значимо не відрізняється від контролю і лише наприкінці експерименту істотно знижується. Тобто печінка тварин, що зазнали хронічного стресування, не здатна протягом усього гострого досліді підтримувати властивий для тварин цього виду в таких умовах вміст таурохолатів.

Концентрація вільної тригідроксихоланової холевої кислоти самців щурів через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу також виявилася нижчою від контрольних значень – на 33,7–48,2 % ( $p < 0,001$ ) у всіх шести півгодинних пробах (Таблиця 3.4).

Холева кислота належить до так званих первинних жовчних кислот, що безпосередньо синтезуються ферментативними системами гепатоцитів з холестеролу [88; 95; 157; 172]. Відтак, її концентрація відображає інтенсивність перебігу синтетичних енергозалежних процесів у клітинах печінки.

Отже, виходячи з результатів наших досліджень, можемо припустити, що за умов хронічного соціального стресу синтез жовчних кислот класичним шляхом пригнічено.

Натомість у третьому зразку жовчі стресованих самців-інтродерів вміст фракції дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот

був на 7 % ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у контрольних пробах жовчі (Таблиця 3.4; Рис. 3.6).



Рис. 3.5. Співвідношення вільних жовчних кислот у третій пробі жовчі щурів самців (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у контролі.



Рис. 3.6. Співвідношення вільних жовчних кислот у третій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції).

Дезоксихолева кислота – це вторинна жовчна кислота, котра утворюється під впливом ферментів кишкової мікрофлори та надходить до печінки під час ентерогепатичної циркуляції. У гепатоцитах дезоксихолат

підлягає біотрансформації через гідроксилювання і кон'югації та транспортується до первинних жовчних каналців. Можливо, спостережуване нами зростання концентрації вільних дигідроксихоланових кислот пов'язане з гальмуванням процесів біотрансформації вторинної дезоксихолевої кислоти [95; 160; 172].

Таблиця 3.4

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та при тривалих впливах експериментального хронічного соціального стресу (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	холева кислота	хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	літохолева кислота
1 (30 хв)	контроль	19,87±4,77	8,34±1,98	0
	стрес	<b>13,06±2,58**</b>	9,51±1,51	<b>4,20±1,10**</b>
2 (60 хв)	контроль	19,84±4,27	7,89±1,32	0
	стрес	<b>13,15±2,59**</b>	<b>9,86±1,62*</b>	<b>4,08±0,84**</b>
3 (90 хв)	контроль	18,89±4,45	7,54±1,19	0
	стрес	<b>12,24±1,44**</b>	<b>9,03±1,38*</b>	<b>3,74±0,64**</b>
4 (120 хв)	контроль	18,49±4,19	7,37±1,09	0
	стрес	<b>10,49±2,15**</b>	7,95±1,41	<b>2,74±0,79**</b>
5 (150 хв)	контроль	18,71±3,84	7,41±0,85	0
	стрес	<b>10,49±2,15**</b>	7,59±1,67	<b>2,74±0,81**</b>
6 (180 хв)	контроль	18,33±3,24	7,40±0,83	0
	стрес	<b>9,49±1,79**</b>	7,16±1,46	<b>2,33±0,76**</b>

Примітка: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Ще однією причиною порівняно вищої концентрації кислот цієї фракції може бути посилення синтезу з холестеролу первинної дигідроксихоланової хенодезоксихолевої жовчної кислоти альтернативним "кислим" шляхом із виключенням 12 $\alpha$ -гідроксилази з комплексу ферментативних систем синтезу холатів у гепатоцитах [95; 160; 172].

Найбільш значною відмінністю у жовчнокислотному спектрі жовчі самців щурів через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу стала поява у їх печінковому секреті літохалевої кислоти та її таурокон'югованої форми (Таблиці 3.3, 3.4; Рис. 3.6).

Літохолат, як і дезоксихолат, належить до вторинних жовчних кислот, є гідрофобною, токсичною моногідроксихолановою кислотою і за нормальних умов виводиться із організму, або гідроксилується до дигідроксихолатів і тригідроксихолатів [150].

Як бачимо, в умовах хронічного соціального стресу процеси біотрансформації вторинної літохалевої кислоти гальмуються. Наявність у жовчі стресованих тварин тауролітохолату свідчить про те, що така форма гепатоцитарної детоксикації як кон'югація потенційно токсичної сполуки з таурином лишається відносно стабільною в умовах експериментального хронічного соціального стресу.

Жовчні кислоти, пул яких змінюється під впливом індукованих стресом регуляторних факторів, надалі самі можуть виступати як регулятори і модулятори його фізіологічних і патологічних наслідків.

Ми припускаємо, що у патогенезі метаболічних розладів при хронічному соціальному стресі не останню роль відіграють порушення утворення і транспорту жовчних кислот в гепатоцитах. На сьогодні це припущення вимагає подальших ґрунтовних досліджень.

### ***3.1.4. Ліпіди жовчі щурів, що знаходилися в умовах експериментальної соціальної поразки.***

Функції жовчі як травного секрету виконуються нею лише за умови необхідної концентрації в ній відповідних органічних компонентів, перш за все, жовчних кислот і ліпідів, та за підтримання належного співвідношення цих речовин у печінковому секреті.

Отримані результати показали, що в умовах хронічного соціального стресу в печінці самців щурів відбуваються метаболічні процеси, які призводять до зміни ліпідного складу жовчі тварин.

Проведене одразу по завершенню процедури хронічного соціального стресу моделі соціальної поразки дослідження жовчі самців щурів виявило зниження концентрацій вільного холестеролу, вільних жирних кислот і в останній пробі печінкового секрету – фосфоліпідів жовчі (Таблиці 3.5; 3.6; 3.7).

Зокрема, концентрація фосфоліпідів у шостій пробі жовчі щурів через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу зменшувалася на 11,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем (Таблиця 3.5).

Концентрація вільних жирних кислот у жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі була нижчою у всіх пробах порівняно з контролем на 17,5 %, 22,08 % ( $p < 0,05$ ), 10,9 %, 15,44 % ( $p < 0,05$ ), 26,29 % ( $p < 0,01$ ) та 36,47 % ( $p < 0,001$ ) відповідно (Таблиця 3.5).

Концентрація тригліцеридів у жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі була нижчою у всіх пробах порівняно з контрольними показниками на 12,02 %, 11,3 %, 6,11 %, 7,3 %, 5,61 % та 11,73 % відповідно (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

**Концентрація ліпідів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та при тривалих впливах експериментального хронічного соціального стресу (n=9), M±m, мг %**

проби жовчі, час досліджу	групи щурів (серія)	фракції ліпідів жовчі		
		фосфоліпіди	вільні жирні кислоти	тригліцериди
1 (30 хв)	контроль	69,74±6,66	12,14±2,15	2,33±0,93
	стрес	71,21±7,51	10,01±2,24	2,05±0,26
2 (60 хв)	контроль	68,73±6,05	12,59±2,51	2,30±0,61
	стрес	72,01±7,63	<b>9,81±1,77*</b>	2,04±0,31
3 (90 хв)	контроль	67,19±4,15	12,57±2,02	2,29±0,83
	стрес	68,97±7,02	11,20±2,03	2,15±0,29
4 (120 хв)	контроль	66,31±3,76	12,37±1,64	2,19±0,68
	стрес	66,38±6,33	<b>10,46±1,67*</b>	2,03±0,30
5 (150 хв)	контроль	64,10±4,44	12,74±1,52	1,96±0,69
	стрес	60,42±6,49	<b>9,39±2,22**</b>	1,85±0,24
6 (180 хв)	контроль	62,67±4,01	12,97±1,59	1,96±0,63
	стрес	<b>55,35±4,83**</b>	<b>8,24±1,13***</b>	1,73±0,24

Примітки: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Слід відзначити, що через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу у щурів не спостерігалось суттєвих змін вмісту фосфоліпідів у жовчі порівняно з контролем (Таблиця 3.6).

Через місяць після завершення процедури хронічного соціального стресу в самців щурів концентрація вільних жирних кислот у жовчі зростала у всіх шести пробах порівняно з контролем на 73,23 % ( $p<0,001$ ), 64,02 % ( $p<0,001$ ), 64,52 % ( $p<0,001$ ), 59,8 % ( $p<0,001$ ), 45,05 % ( $p<0,001$ ) та 37,86 % ( $p<0,001$ ) відповідно (Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

**Концентрація ліпідів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	фракції ліпідів жовчі		
		фосфоліпіди	вільні жирні кислоти	тригліцериди
1 (30 хв)	контроль	69,74±6,66	12,14±2,15	2,33±0,93
	стрес	69,68±7,7	<b>21,03±2,52***</b>	2,9±0,55
2 (60 хв)	контроль	68,73±6,05	12,59±2,51	2,30±0,61
	стрес	70,85±6,82	<b>20,65±2,99***</b>	2,65±0,46
3 (90 хв)	контроль	67,19±4,15	12,57±2,02	2,29±0,83
	стрес	68,17±5,11	<b>20,68±2,35***</b>	2,72±0,40
4 (120 хв)	контроль	66,31±3,76	12,37±1,64	2,19±0,68
	стрес	65,72±5,16	<b>19,72±2,21***</b>	2,52±0,51
5 (150 хв)	контроль	64,10±4,44	12,74±1,52	1,96±0,69
	стрес	62,97±5,61	<b>18,48±1,92***</b>	2,42±0,35
6 (180 хв)	контроль	62,67±4,01	12,97±1,59	1,96±0,63
	стрес	60,53±4,49	<b>17,88±1,71***</b>	2,38±0,41

Примітки: стрес – тварини через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу; \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

При цьому як у жовчі, зібраній у тварин одразу після моделювання хронічного соціального стресу, так і у зразках взятих через місяць після нього концентрація тригліцеридів не змінювалася порівняно з контролем (Таблиці 3.6; 3.7).

Таблиця 3.7

**Концентрація холестеролу та його етерів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та при тривалих впливах експериментального хронічного соціального стресу (n=9), M±m, мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	вільний та етерифікований холестерол жовчі	
		холестерол	етери холестеролу
1 (30 хв)	контроль	28,60±3,87	2,64±0,49
	стрес	<b>21,24±3,15**</b>	3,18±0,68
2 (60 хв)	контроль	28,83±3,82	2,51±0,45
	стрес	<b>20,97±1,65**</b>	2,88±0,58
3 (90 хв)	контроль	27,11±3,21	2,53±0,46
	стрес	<b>21,23±3,44**</b>	2,95±0,48
4 (120 хв)	контроль	26,06±4,86	2,39±0,48
	стрес	<b>19,10±2,10**</b>	<b>3,00±0,43*</b>
5 (150 хв)	контроль	24,54±4,84	2,39±0,55
	стрес	<b>16,96±1,27**</b>	2,79±0,47
6 (180 хв)	контроль	24,16±4,76	2,50±0,60
	стрес	<b>16,79±1,94**</b>	2,60±0,48

Примітки: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \* p<0,05, \*\* p<0,01 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

При хронічному соціальному стресі у гепатоцитах самців щурів переважно пригнічуються процеси, які забезпечують надходження у первинні жовчні каналці стероїдних ліпідних компонентів жовчі.

Спостерігалось значне зниження концентрації холестеролу порівняно з контрольними показниками в усіх зразках жовчі тварин одразу після моделювання соціального стресу на 25,73 % ( $p < 0,01$ ), 27,26 % ( $p < 0,01$ ), 21,69 % ( $p < 0,01$ ), 26,71 % ( $p < 0,01$ ), 30,89 % ( $p < 0,01$ ) та 30,5 % ( $p < 0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.7).

Концентрація етерів холестеролу у жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі була вищою від контрольних показників у всіх шести пробах на 20,45 %, 14,74 %, 16,6 %, 25,52 % ( $p < 0,05$ ), 16,73 % та 4 % відповідно (Таблиця 3.7).

Концентрація етерів холестеролу у жовчі при хронічному соціальному стресі статистично відрізнялася від показників контрольної групи лише в четвертій пробі (Таблиця 3.7).

У самців щурів через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу вміст вільного холестеролу в жовчі був у першій, другій та третій пробах меншим від контролю на 18,7 % ( $p < 0,05$ ), 16,3 % ( $p < 0,05$ ), 13,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, але надалі у четвертій, п'ятій та шостій пробах його концентрація статистично значимо не відрізнялася від показників контрольної групи і була меншою від контролю на 15,19 %, 16,35 % та 16,36 % відповідно (Таблиця 3.8).

Концентрація етерів холестеролу у жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі була вищою від контрольних показників на 3,41 %, 17,53 %, 19,76 %, 18,41 %, 10,88 % та 4,8 % відповідно (Таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

**Концентрація холестеролу та його етерів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу (n=9),**

**M±m, мг %**

проби жовчі, час дослідження	серія	вільний та етерифікований холестерол жовчі	
		холестерол	етери холестеролу
1 (30 хв)	контроль	28,60±3,87	2,64±0,49
	стрес	<b>23,27±3,63*</b>	2,73±0,67
2 (60 хв)	контроль	28,83±3,82	2,51±0,45
	стрес	<b>24,13±2,59*</b>	2,95±0,62
3 (90 хв)	контроль	27,11±3,21	2,53±0,46
	стрес	<b>23,35±1,40*</b>	3,03±0,50
4 (120 хв)	контроль	26,06±4,86	2,39±0,48
	стрес	22,1±1,09	2,83±0,51
5 (150 хв)	контроль	24,54±4,84	2,39±0,55
	стрес	20,53±1,67	2,65±0,47
6 (180 хв)	контроль	24,16±4,76	2,50±0,60
	стрес	20,45±1,07	2,62±0,57

Примітки: стрес – тварини через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу; \* p<0,05 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.



Рис. 3.7. Співвідношення ліпідів у першій пробі жовчі щурів самців (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у контролі.

Таким чином, жовч стресованих щурів через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу мала наступні відмінності у вмісті ліпідів порівняно з контролем: у першій пробі в цій групі частка вільних жирних кислот складала лише 9 %, а холестеролу – 20 % тоді, як фосфоліпідів – 66 %, а етерів холестеролу – 3 % (Рис. 3.8).



Рис. 3.8. Співвідношення ліпідів у першій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу.

Через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу у жовчі виявляється протилежний, порівняно з тваринами через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу, феномен: у першому зразку жовчі частка вільних жирних кислот серед ліпідів досягає 18 %, а фосфоліпідів дещо зменшується (58 %). При цьому холестеролу, як і у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу лишається 20 % (Рис. 3.9).



Рис. 3.9. Співвідношення ліпідів у першій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у тварин через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу.

Значною мірою вплив соціального стресу на ліпідний склад жовчі виявляється у різній динаміці підтримання співвідношення різних ліпідів у печінковому секреті упродовж гострого дослідження. Так, хоча концентрація фосфоліпідів у шостій пробі жовчі тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу була меншою від контролю (Рис 3.11), частка цього ліпідного компоненту складала 65 % від загального вмісту ліпідів у печінковому секреті, а частка вільних жирних кислот лишалася низькою – 10 % (Рис. 3.11).

В той же час, як у контролі, так і у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу в шостій пробі частка холестеролу серед всіх інших ліпідних фракцій ставала меншою порівняно з першою півгодинною пробєю жовчі.



Рис. 3.10. Співвідношення ліпідів у шостій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у контролі.

Відсоток тригліцеридів серед усіх ліпідів жовчі лишався незмінним упродовж усього гострого дослідження як у контролі, так і у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу – 2 і 3 % відповідно (Рис. 3.11).

У тварин через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу частки фосфоліпідів, холестеролу і тригліцеридів серед усіх визначених фракцій ліпідів у шостому зразку жовчі лишалися тими ж як і у першій пробі, частка вільних жирних кислот дещо зменшилася (17 %), а частка етерів холестеролу збільшилася до 3 % (Рис. 3.12).

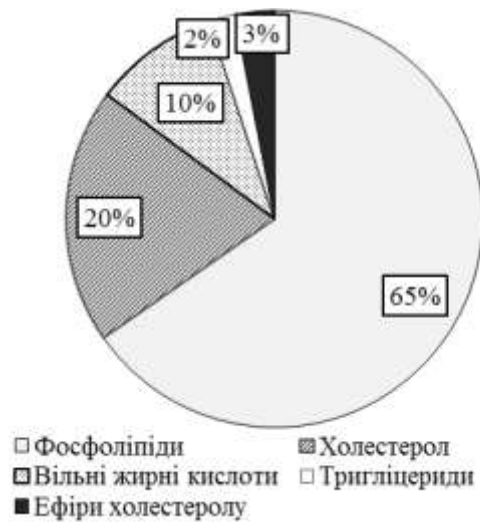


Рис. 3.11. Співвідношення ліпідів у шостій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у тварин тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу.



Рис. 3.12. Співвідношення ліпідів у шостій пробі жовчі щурів самців при хронічному соціальному стресі (вказана відсоткова частка кожної ліпідної фракції) у тварин через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу.

Таблиця 3.9

**Холато-холестероловий коефіцієнт, коефіцієнт етерифікації та співвідношення фосфоліпідів і холестеролу жовчі контрольних щурів самців (n=8) та при тривалих впливах експериментального хронічного соціального стресу (n=9), Me [Q25;Q75], мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	холато-холестероловий коефіцієнт	коефіцієнт етерифікації	співвідношення фосфоліпідів до холестеролу
1 (30 хв)	контроль	15,06 [14,36; 15,78]	11,03 [9,10; 13,13]	2,16 [2,02; 2,56]
	стрес	19,05 [16,75; 19,47]	<b>6,58 [6,35; 7,01]**</b>	<b>2,87 [2,76; 3,05]**</b>
2 (60 хв)	контроль	14,49 [14,18; 15,62]	11,60 [9,96; 14,05]	2,18 [2,04; 2,50]
	стрес	<b>18,12 [17,13; 19,05]*</b>	7,24 [6,58; 7,90]*	<b>2,97 [2,83; 3,23]**</b>
3 (90 хв)	контроль	14,96 [14,00; 16,94]	11,34 [9,69; 12,89]	2,24 [2,06; 2,57]
	стрес	15,78 [14,73; 18,52]	<b>7,24 [7,06; 7,62]**</b>	<b>2,88 [2,66; 3,08]*</b>
4 (120 хв)	контроль	15,21 [13,82; 17,55]	11,24 [9,64; 13,65]	2,21 [2,14; 2,79]
	стрес	<b>15,05 [11,82; 13,01]*</b>	<b>6,35 [6,15; 6,61]***</b>	<b>3,01 [2,86; 3,13]**</b>
5 (150 хв)	контроль	14,97 [13,74; 18,27]	10,70 [7,94; 12,22]	2,25 [2,17; 2,79]
	стрес	15,61 [13,79; 17,46]	<b>5,97 [5,73; 6,70]**</b>	<b>3,09 [3,05; 3,05]*</b>
6 (180 хв)	контроль	14,53 [13,24; 17,02]	9,41 [8,24; 12,96]	2,24 [2,15; 2,64]
	стрес	15,25 [14,26; 16,40]	<b>6,52 [5,54; 7,09]**</b>	<b>2,90 [2,64; 3,07]*</b>

Примітки: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Фізико-хімічні властивості жовчі, зокрема, її колоїдна стабільність і літогенність можуть бути успішно оцінені за відповідними співвідношеннями різних ліпідних компонентів. У самців щурів через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу холато-холестероловий коефіцієнт жовчі першої та другої проб вищий від контролю

на 26,5 % та 25,1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Натомість у тварин через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу в четвертому, п'ятому та шостому зразках жовчі холато-холестероловий коефіцієнт був меншим від контролю на 20,8 %, 20,4 % ( $p < 0,05$ ) та 28,1 % ( $p < 0,05$ ; Таблиці 3.9, 3.10).

Таблиця 3.10

**Холато-холестероловий коефіцієнт, коефіцієнт етерифікації та співвідношення фосфоліпідів і холестеролу жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів після соціального стресу (n=9),  
Me [Q25;Q75], мг %**

проби жовчі, час досліджу	групи щурів (серія)	холато-холестероловий коефіцієнт	коефіцієнт етерифікації	співвідношення фосфоліпідів до холестеролу
1 (30 хв)	контроль	15,06 [14,36; 15,78]	11,03 [9,10; 13,13]	2,16 [2,02; 2,56]
	стрес	17,57 [15,38; 18,54]	8,21 [7,64; 9,95]	<b>2,62 [2,55; 2,87]*</b>
2 (60 хв)	контроль	14,49 [14,18; 15,62]	11,60 [9,96; 14,05]	2,18 [2,04; 2,50]
	стрес	14,90 [13,78; 16,79]	<b>7,98 [7,39; 9,91]*</b>	<b>2,59 [2,53; 2,70]*</b>
3 (90 хв)	контроль	14,96 [14,00; 16,94]	11,34 [9,69; 12,89]	2,24 [2,06; 2,57]
	стрес	<b>13,34 [13,01; 13,49]*</b>	<b>7,51 [7,21; 8,72]**</b>	2,61 [2,45; 2,67]
4 (120 хв)	контроль	15,21 [13,82; 17,55]	11,24 [9,64; 13,65]	2,21 [2,14; 2,79]
	стрес	12,05 [13,50; 16,60]	<b>7,61 [7,09; 8,71]*</b>	2,61 [2,58; 2,72]
5 (150 хв)	контроль	14,97 [13,74; 18,27]	10,70 [7,94; 12,22]	2,25 [2,17; 2,79]
	стрес	<b>11,91 [11,18; 12,66]*</b>	<b>7,42 [7,00; 9,32]*</b>	2,72 [2,59; 2,87]
6 (180 хв)	контроль	14,53 [13,24; 17,02]	9,41 [8,24; 12,96]	2,24 [2,15; 2,64]
	стрес	<b>10,44 [9,67; 10,90]*</b>	7,55 [6,81; 9,09]	2,58 [2,56; 2,69]

Примітки: стрес – тварини через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Отже, за розрахунками холато-холестеролового співвідношення бачимо, що літогенні властивості жовчі (зростання ймовірності утворення холестеролових жовчних каменів) виявляються через місяць по тому як тварини зазнали соціального стресу.

Коефіцієнт етерифікації жовчі щурів через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу менший від контролю у всіх шести пробах, відповідно на 40,3 % ( $p<0,01$ ), 37,6 % ( $p<0,05$ ), 36,2 % ( $p<0,01$ ), 43,5 % ( $p<0,001$ ), 44,2 % ( $p<0,01$ ) та 30,7 %. У тварин через добу після завершення процедури хронічного соціального стресування коефіцієнт етерифікації жовчі самців щурів при хронічному соціальному стресі також менший від контролю протягом усього гострого дослідження (шість проб) на 25,6 %, 31,2 % ( $p<0,05$ ), 33,8 % ( $p<0,01$ ), 32,3 % ( $p<0,05$ ), 30,6 % ( $p<0,05$ ), 19,8 % відповідно (Таблиці 3.9; 3.10).

Оскільки коефіцієнт етерифікації розраховується як співвідношення вільного холестеролу до етерифікованого, зменшення його значення вказує на посилення процесів етерифікації холестеролу в клітинах печінки в умовах стресу.

Співвідношення фосфоліпідів і холестеролу жовчі щурів самців тварини через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу в усіх шести пробах було більше від контролю на 32,9 % ( $p<0,01$ ), 36,2 % ( $p<0,01$ ), 28,6 % ( $p<0,05$ ), 36,2 % ( $p<0,01$ ), 37,3 % ( $p<0,05$ ), 29,5% ( $p<0,05$ ). У самців щурів тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу співвідношення фосфоліпідів і холестеролу було у першій і другій пробах жовчі статистично значимо більше від контролю на 21,3 % ( $p<0,05$ ) і 18,8 % ( $p<0,05$ ) відповідно (Таблиці 3.9; 3.10).

### **3.2. Жовчносекреторна функція печінки щурів в умовах експериментальної гіперхолестеринемії**

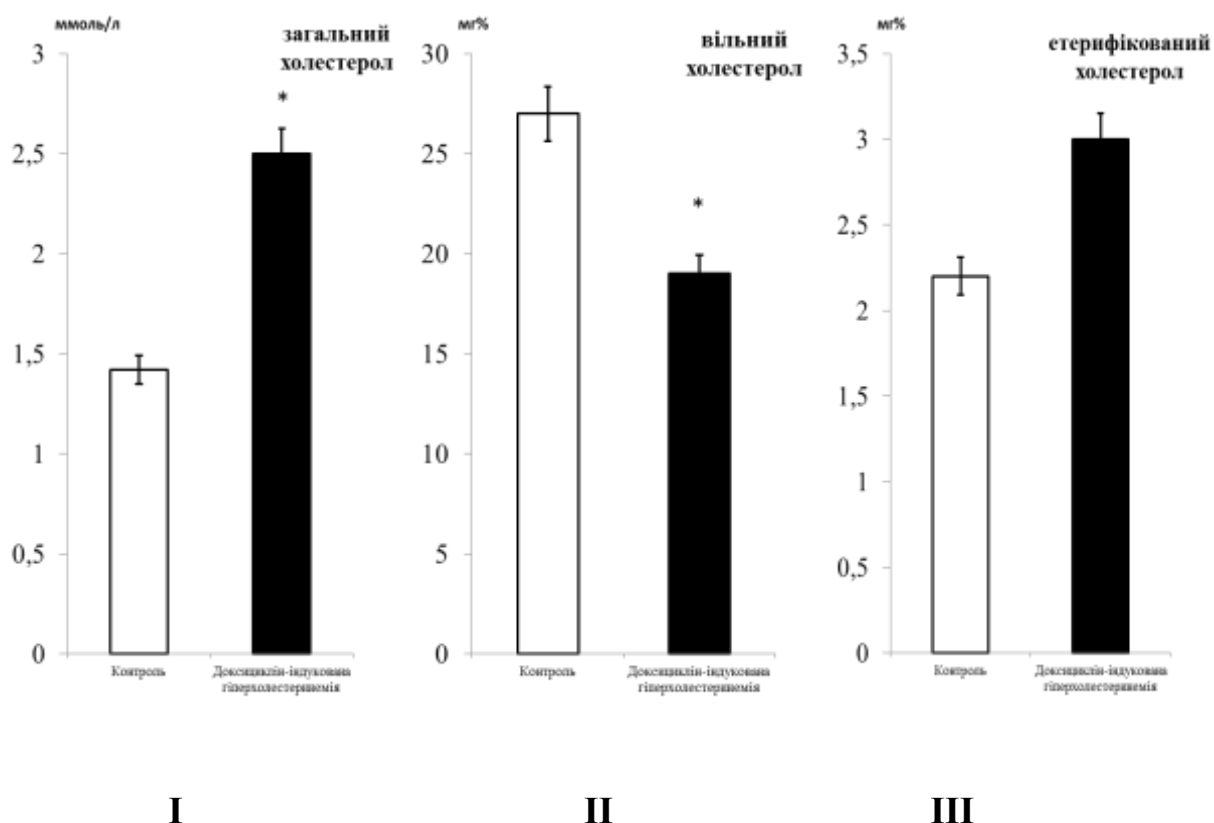
Однією з найважливіших функцій печінки, що відображають її функціональний стан, є жовчносекреторна. З метою виявлення можливого патогенного впливу доксицикліну на процеси холесекреції нами було досліджено середню об'ємну швидкість секреції жовчі та визначено концентрацію в ній основних органічних компонентів за умов змодельованої експериментальної гіперхолестеринемії.

Враховуючи існуючі уявлення про вплив антибіотиків на організм, дослідження впливу доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію становить як практичний, так і теоретичний інтерес.

Застосовані нами методичні підходи дозволили виявити як динаміку секреції жовчі, так і вміст в ній основних специфічних органічних складових, що значною мірою визначають властивості секрету: жовчних кислот і білірубін, а також виявити зміни ліпідного складу жовчі за дослідних умов.

При моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії вміст загального холестеролу в крові щурів виявився на 85,9 % ( $p < 0,05$ ) вищим від контрольних значень, зокрема складав  $2,64 \pm 0,6$  ммоль/л порівняно з  $1,42 \pm 0,28$  ммоль/л у контрольній групі тварин (Рис. 3.13).

Концентрація вільного холестеролу у жовчі щурів, які зазнавали впливу доксицикліну статистично значимо зменшується (Рис. 3.13 II). Однак, слід відзначити істотне збільшення концентрації ефірів холестеролу в жовчі щурів, які зазнали впливу доксицикліну (Рис. 3.13 III).



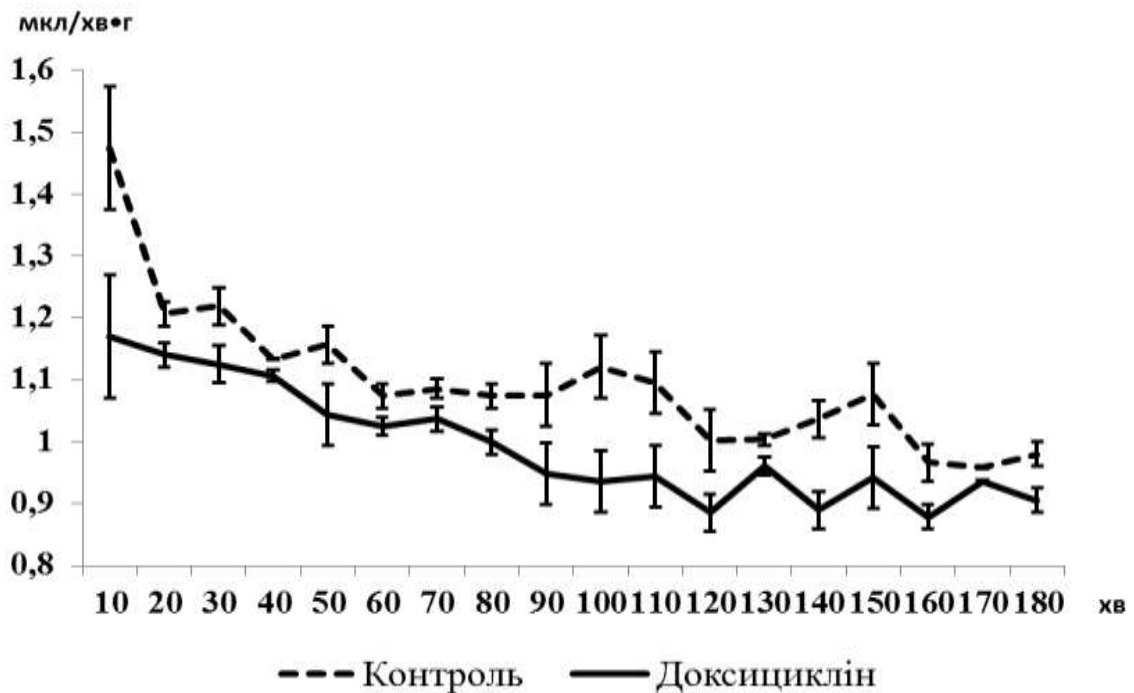
**Рис. 3.13.** Вміст загального холестеролу в крові (I) та вільного (II) і етерифікованого (III) холестеролу жовчі у щурів контрольної групи та при моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії ( $M \pm m$ ); контроль (n=8), доксициклін (n=9); \*  $p < 0,05$ .

### *3.2.1. Об'ємна швидкість секреції жовчі у щурів в умовах експериментальної доксициклінової гіперхолестеринемії.*

Утворення і секреція жовчі є специфічною функцією печінки, яка залежить від перебігу численних метаболічних реакцій у її клітинах. Жовчоутворення – життєво важливий процес, забезпечення якого відбувається за участю багатьох зовнішніх і внутрішніх факторів. Формування жовчі в гепатоцитах зумовлене інтенсивністю метаболічних реакцій, результатом яких, по–перше, є синтез і біотрансформація органічних компонентів жовчі та багатьох ферментів і транспортних систем клітини, а по–друге, енергозабезпечення транспорту органічних і неорганічних

компонентів жовчі з крові в гепатоцит, а надалі внутрішньоклітинний транспорт і секреція цих компонентів через апікальну мембрану до первинних жовчних каналців [73; 86; 111; 190].

У щурів в умовах експериментальної доксициклінової гіперхолестеринемії не виявлено статистично значимих відмінностей об'ємної швидкості секреції жовчі порівняно із контролем (Рис. 3.14).



**Рис. 3.14.** Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв•г печінки) в умовах експериментальної доксициклінової гіперхолестеринемії у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), доксициклін ( $n=9$ ).

Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $0,88 \pm 0,27 - 1,20 \pm 0,29$  мкл/хв•г печінки. Так, на початку досліду (перші 10–30 хв) середня об'ємна швидкість секреції жовчі зменшувалась до  $1,17 \pm 0,41$  мкл/хв•г печінки, тобто на 20,41 % порівняно з контрольними значеннями –  $1,47 \pm 0,32$  мкл/хв•г печінки. І через 2,5–3 год експерименту,

показник середньої об'ємної швидкості зменшився до  $0,91 \pm 0,33$  мкл/хв•г печінки, тобто на 7,14 % порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.14).

Об'єм жовчі не є універсальним і єдиним показником жовчосекреторної функції печінки. Жовчоутворення це перш за все підтримання специфічного складу жовчі, певного співвідношення її органічних компонентів – жовчних кислот і ліпідів та їх пігментів. Тому найінформативнішими даними будуть визначення хроматографічним методом органічних складових жовчі, які описні у наших наступних підрозділах.

### ***3.2.2. Жовчні кислоти жовчі щурів з експериментальною доксицикліною гіперхолестеринемією.***

Жовчні кислоти є ендогенними регуляторами певних внутрішньоклітинних метаболічних процесів, активація або пригнічення яких приводить до змін інтенсивності секреції жовчі та її органічних компонентів [22; 31; 85; 159].

Існує взаємозв'язок секреції жовчних кислот і ліпідів. Встановлено, що за різних фізіологічних умов секреція ліпідів жовчі значною мірою визначається рівнем секреції жовчних кислот [159].

Показана залежність між холеретичними ефектами жовчних кислот і змінами процесів біосинтезу білку в гепатоцитах [22].

Також припускається, що їх дія на секрецію жовчі обумовлюється їх ефектами на метаболічні процеси, що складають основу жовчосекреторної функції. На користь цього припущення свідчать дані про активацію процесів синтезу, біотрансформації та кон'югації жовчних кислот в гепатоцитах, різноспрямовані зміни РНК-полімеразної активності ізольованих ядер гепатоцитів під впливом холевої (пригнічення) і таурохолевої (стимуляція) кислот, залежність ефектів екзогенних жовчних кислот від іонів гідрокарбонату [22; 30].

Таблиця 3.11

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9), M±m, мг %**

проби жовчі, час дослід у	групи щурів (серія)	фракції кон'югованих жовчних кислот			
		таурохолева кислота	таурохенодезоксиколева+тауродезоксиколева кислоти	глікохолева кислота	глікохенодезоксиколева+глікодезоксиколева кислоти
1 (30 хв)	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	141,77±13,82	23,57±6,23
	доксициклін	<b>143,75±20,11**</b>	<b>70,42±11,66***</b>	<b>90,68±27,26**</b>	19,70±4,01
2 (60 хв)	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	143,99±8,42	21,94±4,54
	доксициклін	<b>145,43±19,32**</b>	<b>70,60±9,71***</b>	<b>90,67±27,93**</b>	20,45±4,13
3 (90 хв)	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	137,20±9,16	20,79±5,01
	доксициклін	<b>139,73±17,65**</b>	<b>66,52±9,12***</b>	<b>89,23±26,61**</b>	18,65±3,21
4 (120 хв)	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	132,49±11,64	20,44±4,19
	доксициклін	<b>135,20±14,97***</b>	<b>65,37±9,14***</b>	<b>84,52±25,92**</b>	17,90±3,25
5 (150 хв)	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	122,73±16,12	19,13±4,09
	доксициклін	<b>129,95±13,68*</b>	<b>61,87±9,49***</b>	<b>81,82±25,52**</b>	16,48±2,98
6 (180 хв)	контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	122,13±16,06	17,42±3,70
	доксициклін	<b>125,62±12,76***</b>	<b>59,63±10,37***</b>	<b>80,52±25,42**</b>	16,65±3,13

Примітка: \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

При моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії (вміст загального холестеролу в крові  $2,64 \pm 0,6$  ммоль/л порівняно з  $1,42 \pm 0,28$  ммоль/л у контролі) виявлено, що концентрація таурохолевої кислоти у жовчі щурів нижча на 18,75–21,86 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з відповідними показниками контрольних зразків жовчі (Таблиця 3.11).

Найістотніше зменшення вмісту таурохолату у печінковому секреті щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією спостерігається в п'ятій пробі на 31,81 % порівняно з контрольним показником ( $p < 0,001$ ) (Таблиця 3.11).

Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією нижча на 34,96–37,03 % ( $p < 0,01$ ), ніж у контролі. Через 30 хвилин після початку гострого досліду спостерігалася найнижча концентрація глікохолату порівняно з контролем – на 16,41 % (Таблиця 3.11).

Концентрація сумішей таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот у жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією виявилися нижчою у всіх шести пробах порівняно з контролем на 31,69 % ( $p < 0,001$ ), 32,41 % ( $p < 0,001$ ), 33,33 % ( $p < 0,001$ ), 31,81 % ( $p < 0,001$ ), 33,32 % ( $p < 0,001$ ) та 33,56 % ( $p < 0,001$ ) відповідно (Таблиця 3.11).

Концентрація сумішей глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот у жовчі самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією була нижчою від контрольних показників протягом всього досліду на 10,29–16,42 % (Таблиця 3.11).

Відомо, що тригідроксихоланова холева кислота є первинною жовчною кислотою, рівень якої у жовчі значною мірою свідчить про інтенсивність реакцій синтезу холатів *de novo*.

Цікаво, що у щурів після доксициклінового навантаження не виявлено статистично значимих відмінностей вмісту холевої кислоти порівняно із контролем (Таблиця 3.12).

Хоча концентрація холевої кислоти у жовчі щурів самців з

доксидикліновою гіперхолестеринемією менша від контролю у всіх шести пробах, відповідно на 9,56 %, 5,24 %, 7,62 %, 10,3 %, 13 % та 15,33 %, жодна з цих змін не була статистично значимою (Таблиця 3.12).

Вміст фракції дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот був дещо вищий від контролю у пробах з першої по п'яту на 1,32 %, 10,27 %, 9,81 %, 5,83 % та 0,54 % відповідно. А ось в шостій пробі концентрація даної суміші була на 2,97 % нижчою від контролю (Таблиця 3.12).

**Таблиця 3.12**

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксидикліновою гіперхолестеринемією (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	фракції вільних жовчних кислот	
		холева кислота	хенодезоксихолева+ дезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	19,87±4,77	8,34±1,98
	доксидиклін	17,97±2,79	8,45±1,82
2 (60 хв)	контроль	19,84±4,27	7,89±1,32
	доксидиклін	18,80±2,32	8,70±2,03
3 (90 хв)	контроль	18,89±4,45	7,54±1,19
	доксидиклін	17,45±2,47	8,28±1,88
4 (120 хв)	контроль	18,49±4,19	7,37±1,09
	доксидиклін	16,58±2,78	7,80±1,73
5 (150 хв)	контроль	18,71±3,84	7,41±0,85
	доксидиклін	16,28±2,41	7,45±1,74
6 (180 хв)	контроль	18,33±3,24	7,40±0,83
	доксидиклін	15,52±2,81	7,18±1,72

Слід підкреслити, що жодне з цих коливань концентрації вільних дигідроксихолатів статистично значимо не відрізнялося від контрольних показників.

У жовчі щурів значна кількість холатів знаходиться у вигляді кон'югатів з таурином та гліцином. Зокрема, печінковий секрет щурів містить кон'юговані з таурином і гліцином холеву та дигідроксихоланові хенодезоксихолеву й дезоксихолеву кислоти [13]. При утворенні кон'югованих холатів КоА-ефір відповідної жовчної кислоти зв'язується з таурином або гліцином за участю мікросомальної КоА-лігази жовчних кислот, цитозольної N-ацетилтрансферази із витратою енергії на їх активацію та в присутності НАД, АМФ,  $Mg^{2+}$ , КоА [70].

Як відомо, кон'югація забезпечує розчинність жовчних кислот навіть при низьких рН, робить їх стійкими до утворення солей кальцію та знижує можливість їх проникнення через клітинні мембрани [148].

**Таблиця 3.13**

**Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	доксициклін
1 (30 хв)	16,87±4,82	12,95±3,11
2 (60 хв)	16,88±4,08	<b>12,14±3,21*</b>
3 (90 хв)	17,21±4,58	<b>12,40±2,82*</b>
4 (120 хв)	17,11±4,70	12,71±3,21
5 (150 хв)	15,94±4,06	12,40±2,55
6 (180 хв)	15,53±3,20	12,76±3,40

Примітки: \*  $p < 0,05$  щодо контролю.

Утворення кон'югатів, яке полягає у зв'язуванні субстрату із високополярними сполуками, є одним із основних способів біологічної трансформації та усунення агресивності ендо- і екзогенних речовин [165; 175]. Тому зміни коефіцієнта кон'югації жовчних кислот можуть опосередковано свідчити про хід реакцій дезінтоксикації у тканині печінки.

Виявилося, що доксициклін у застосованій дозі пригнічував процеси кон'югації жовчних кислот у клітинах печінки щурів (Таблиця 3.13).

Слід відзначити, що під впливом доксицикліну зменшувалася співвідношення глікокон'югатів жовчних кислот відносно до таурокон'югатів (Таблиця 3.13).

Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі щурів в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії був нижчий від контрольних показників у всіх шести пробах на 23,24 %, 24,97 % ( $p < 0,05$ ), 27,95 % ( $p < 0,05$ ), 25,72 %, 19,48 % і 17,48 % відповідно (Таблиця 3.13).

**Таблиця 3.14**

**Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	доксициклін
1 (30 хв)	0,58±0,06	0,57±0,15
2 (60 хв)	0,59±0,05	<b>0,51±0,06*</b>
3 (90 хв)	0,57±0,04	0,52±0,06
4 (120 хв)	0,57±0,04	0,50±0,07
5 (150 хв)	0,55±0,05	0,51±0,07
6 (180 хв)	0,56±0,05	0,56±0,08

Примітки: \*  $p < 0,05$  щодо контролю.

Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі щурів в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії було нижчим від контролю з першої по п'яту пробу на 1,72 %, 13,56 % ( $p < 0,05$ ), 8,77 %, 12,28 % та 7,27 % відповідно (Таблиця 3.14).

Також виявлено, що співвідношення три- та дигідроксихоланових кислот суттєво змінювалося у жовчі щурів, які зазнавали впливу доксицикліну (Таблиця 3.15).

Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот жовчі щурів в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії був нижчий від контролю у першій, другій та четвертій пробах на 7,09 %, 0,4 % і 1,52 % відповідно (Таблиця 3.15).

А ось в третьому, п'ятому і шостому зразках жовчі коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот жовчі самців щурів з гіперхолестеринемією був більший від контролю на 1,15 %, 2,7 % та 1,14 % відповідно (Таблиця 3.15).

**Таблиця 3.15**

**Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот у жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	контроль	доксициклін
1 (30 хв)	2,54±0,16	2,36±0,44
2 (60 хв)	2,56±0,18	2,55±0,19
3 (90 хв)	2,60±0,17	2,63±0,22
4 (120 хв)	2,63±0,15	2,59±0,18
5 (150 хв)	2,59±0,18	2,66±0,17
6 (180 хв)	2,63±0,16	2,66±0,13

Розраховане нами співвідношення концентрацій тригідроксихоланових жовчних кислот до дигідроксихоланових дозволило судити про перебіг реакцій гідроксилування в гепатоцитах, що в свою чергу може відображати синтетичні процеси в печінці. За отриманими результатами спостерігаємо, що у жовчі щурів, які зазнавали впливу доксицикліну зростає вміст дигідроксихоланових жовчних кислот, а отже стимулювалося саме їх утворення так званим «кислим» шляхом із залученням мітохондріальних ферментів.

### ***3.2.3. Ліпіди жовчі щурів з експериментальною доксицикліновою гіперхолестеринемією.***

За літературними даними у відсотковому відношенні частка фосфоліпідів у жовчі щурів складає близько 39 %, холестеролу і його ефірів майже 27 %, вільних жирних кислот біля 23 %, тригліцеридів – 11 % [23; 99].

Значною мірою визначають секрецію ліпідів жовчні кислоти [117; 179; 190].

Зміна співвідношення певних фракцій ліпідів у жовчі часто стає причиною значних порушень властивостей жовчі та, як наслідок, низки захворювань гепатобіліарної системи [86].

Відзначається істотне збільшення концентрації етерів холестеролу в жовчі щурів, які зазнали впливу доксицикліну (Таблиця 3.16).

Отже, в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії жовчносекреторний апарат печінки не відіграє жодної ролі у виведенні надлишку холестеролу з організму з жовчю. Збільшення концентрації холестеролу у жовчі щурів з доксицикліновим навантаженням неможливе через зменшення в цих умовах концентрації холатів, яку було описано в пункті 3.2.2.

Концентрація холестеролу у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією виявилася нижчою від контролю у всіх шести пробах на 28,32 % ( $p<0,01$ ), 24,49 % ( $p<0,01$ ), 18,92 % ( $p<0,05$ ), 20,76 % ( $p<0,05$ ), 19,4 % та 20,4 % відповідно (Таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

**Концентрація холестеролу та його етерів у жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	вільний та етерифікований холестерол жовчі	
		холестерол	етери холестеролу
1 (30 хв)	контроль	28,60±3,87	2,64±0,49
	доксициклін	<b>20,50±3,17**</b>	2,73±0,60
2 (60 хв)	контроль	28,83±3,82	2,51±0,45
	доксициклін	<b>21,77±2,62**</b>	2,73±0,65
3 (90 хв)	контроль	27,11±3,21	2,53±0,46
	доксициклін	<b>21,98±4,14*</b>	2,60±0,54
4 (120 хв)	контроль	26,06±4,86	2,39±0,48
	доксициклін	<b>20,65±3,32*</b>	2,77±0,48
5 (150 хв)	контроль	24,54±4,84	2,39±0,55
	доксициклін	19,78±2,88	2,78±0,61
6 (180 хв)	контроль	24,16±4,76	2,50±0,60
	доксициклін	19,23±3,08	2,68±0,71

Примітка: \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

А ось концентрація етерів холестеролу у жовчі самців щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією виявилася вищою від контролю у всіх шести пробах на 3,4 %, 8,76 %, 2,77 %, 15,9 %, 16,3 % та 7,2 % відповідно (Таблиця 3.16). Але ці зміни не є статистично значущими. Відтак доксициклінове навантаження не виявило істотного стимулюючого впливу на етерифікацію холестеролу.

Таблиця 3.17

**Концентрація ліпідів у жовчі контрольних щурів самців (n=8) та самців щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією (n=9),**

**M±m, мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	фракції ліпідів жовчі		
		фосфоліпіди	вільні жирні кислоти	тригліцериди
1 (30 хв)	контроль	69,74±6,66	12,14±2,15	2,33±0,93
	доксициклін	<b>52,88±11,61*</b>	<b>22,47±4,39***</b>	2,17±0,37
2 (60 хв)	контроль	68,73±6,05	12,59±2,51	2,30±0,61
	доксициклін	<b>54,63±12,24*</b>	<b>22,27±4,18***</b>	2,10±0,38
3 (90 хв)	контроль	67,19±4,15	12,57±2,02	2,29±0,83
	доксициклін	55,78±16,84	<b>21,43±4,03***</b>	2,12±0,40
4 (120 хв)	контроль	66,31±3,76	12,37±1,64	2,19±0,68
	доксициклін	<b>50,53±10,99**</b>	<b>20,95±4,12***</b>	2,00±0,39
5 (150 хв)	контроль	64,10±4,44	12,74±1,52	1,96±0,69
	доксициклін	<b>48,00±11,04**</b>	<b>19,88±3,64***</b>	1,87±0,36
6 (180 хв)	контроль	62,67±4,01	12,97±1,59	1,96±0,63
	доксициклін	<b>47,12±11,15**</b>	<b>18,85±2,92***</b>	1,85±0,34

Примітка: \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Під впливом доксициклінового навантаження у самців щурів істотно зменшується вміст фосфоліпідів у жовчі. Зокрема, у жовчі зібраній упродовж гострого експерименту у тварин із доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією концентрація фосфоліпідів виявляється на 20,5–26,2 % ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж у контролі (Таблиця 3.17).

Натомість концентрація вільних жирних кислот у жовчі щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією виявляється вищою у всіх шести пробах, ніж у тварин контрольної групи на 85,09 % ( $p < 0,001$ ), 76,89 % ( $p < 0,001$ ), 70,48 % ( $p < 0,001$ ), 69,36 % ( $p < 0,001$ ), 56,04 % ( $p < 0,001$ ) і 45,33 % ( $p < 0,001$ ) відповідно (Таблиця 3.17).

Зростання вмісту в жовчі вільних жирних кислот може бути пов'язане з порушенням їх утилізації у відповідних «жирових депо» в умовах доксициклінового навантаження.

У жовчі щурів, зібраній упродовж гострого експерименту концентрація тригліцеридів у жовчі щурів самців з доксицикліною гіперхолестеринемією була нижчою від контролю у всіх шести пробах на 6,87 %, 8,7 %, 7,42 %, 8,68 %, 4,59 % і 5,61 % відповідно (Таблиця 3.17).

Фосфоліпіди у жовчі відіграють важливу фізіологічну роль, оскільки разом із жовчними кислотами забезпечують утримання холестеролу в змішаних жовчних міцелах, тобто сприяють його сольобілізації. Також фосфоліпіди захищають апікальну мембрану клітин печінки від детергентної дії жовчних кислот [156].

Оскільки доксициклін у великих дозах має прооксидантні властивості і сприяє накопиченню в тканині печінки альдегідів, кетонів, гідроперекисів, то під його впливом посилюється перекисне окислення ліпідів, змінюється структура і проникність клітинних мембран і, як наслідок, порушуються транспортні процеси, які складають основу жовчоутворення [177].

### 3.3. Можливі корекційні заходи при порушеннях жовчносекреторних процесів в умовах соціального стресу

Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії могли б корегувати рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальною науковою задачею. До речовин, що можуть істотно впливати на функціонування печінки належать і так звані біофлавоноїди, зокрема кверцетин та його похідні. Кверцетин використовується при лікуванні хвороб печінки. Він покращує біомаркери тканини печінки при різних її ушкодженнях. Виявлено, що похідні кверцетину можуть викликати зміни жовчносекреторної функції в експерименті [14].

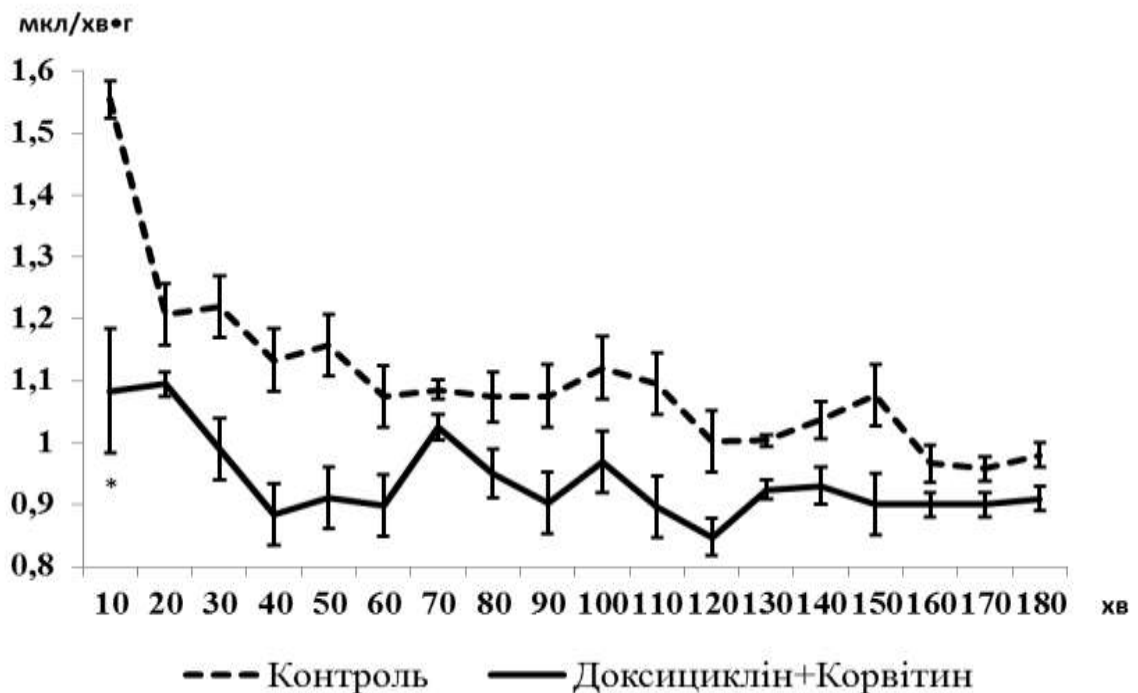


Рис. 3.15. Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв\*г печінки) при застосуванні корвітину в умовах доксициклінової гіперхолестеринемії у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), доксициклін+корвітин ( $n=9$ ); \*  $p < 0,05$ .

У нашій роботі було досліджено вплив водорозчинної форми – корвітину на спектр жовчних кислот у жовчі щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу.

При застосуванні корвітину у самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією виявлено, що середня об'ємна швидкість секреції жовчі суттєво не змінювалася упродовж всього гострого дослідження (Рис. 3.15).

Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $0,85 \pm 0,24$ – $1,09 \pm 0,24$  мкл/хв•г печінки. Ми спостерігали статистично значимі відмінності порівняно з контролем лише на 10 хвилині гострого дослідження (Рис. 3.15).

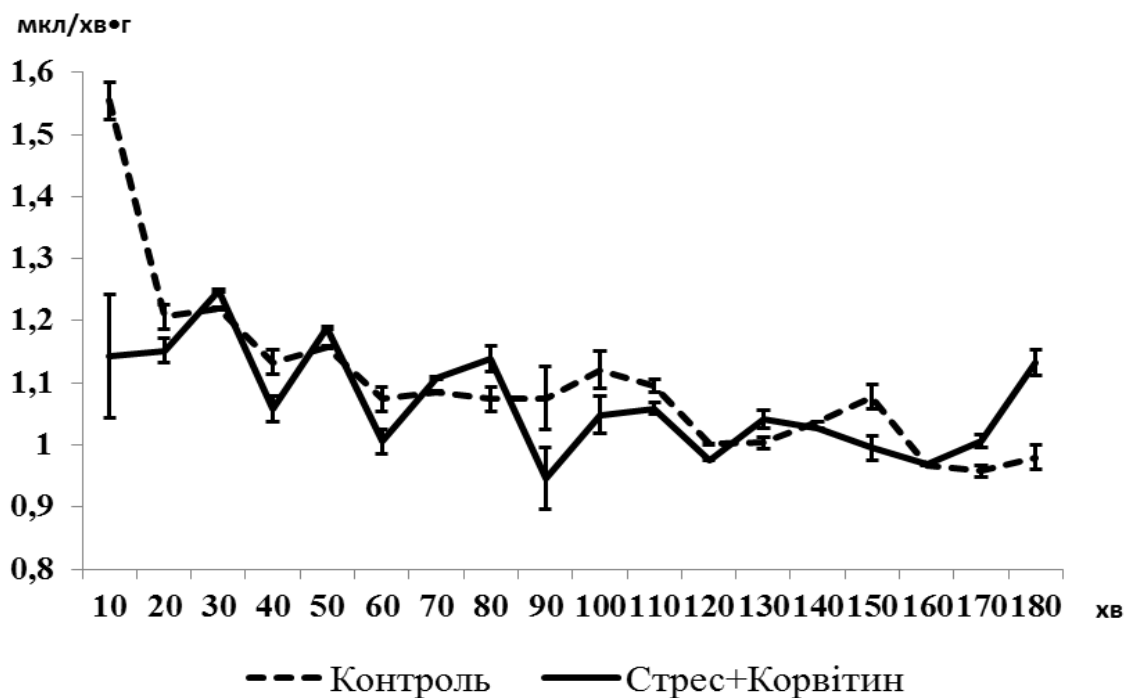
На початку дослідження, тобто на 10 хв експерименту, середня об'ємна швидкість секреції жовчі статистично значимо зменшилася до  $1,08 \pm 0,23$  мкл/хв•г печінки, тобто на 30,32 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями –  $1,55 \pm 0,30$  мкл/хв•г печінки. І через 2,5–3 год експерименту, показник середньої об'ємної швидкості зменшився до  $0,91 \pm 0,30$  мкл/хв•г печінки, тобто на 7,14 % порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.15).

При застосуванні корвітину у самців щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу не спостерігалися статистично значимі відмінності середньої об'ємної швидкості секреції жовчі порівняно з контролем.

Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $0,95 \pm 0,38$ – $1,25 \pm 0,36$  мкл/хв•г печінки (Рис. 3.16).

На початку дослідження, тобто на 10–30 хв експерименту, середня об'ємна швидкість секреції жовчі зменшилася до  $1,18 \pm 0,37$  мкл/хв•г печінки, тобто на 26,45 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями.

І через 2,5–3 год експерименту, показник середньої об'ємної швидкості зменшився до  $1,03 \pm 0,30$  мкл/хв•г печінки, тобто на 10,31 % порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.16).



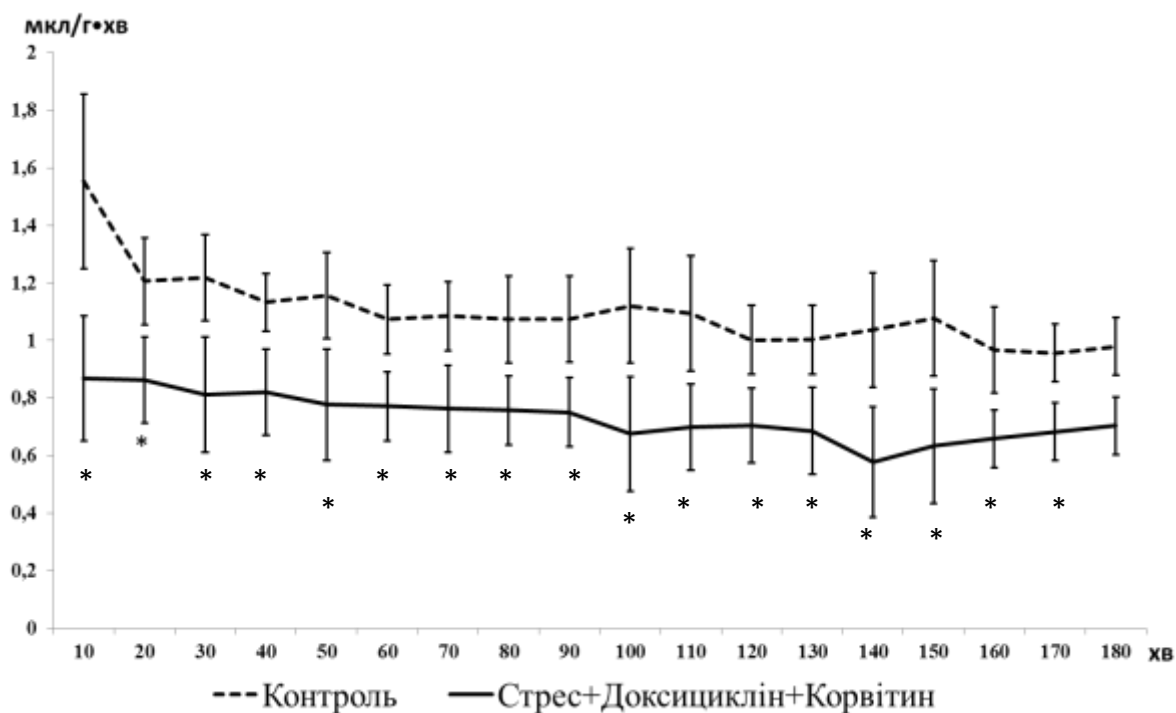
**Рис. 3.16.** Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв•г печінки) при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес+корвітин ( $n=9$ ).

При застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу та доксициклінової гіперхолестеринемії у самців щурів виявилось, що середня об'ємна швидкість секреції жовчі суттєво не змінювалася упродовж всього гострого дослідження. Швидкість секреції жовчі коливалася в межах  $0,58 \pm 0,19 - 0,87 \pm 0,22$  мкл/хв•г печінки (Рис. 3.17).

Ми спостерігали статистично значимі відмінності порівняно з контролем протягом всього гострого дослідження.

Так, на початку дослідження, тобто у перші 30 хвилин експерименту, середня об'ємна швидкість секреції жовчі статистично значимо зменшувалась до  $0,81 \pm 0,22$  мкл/хв•г печінки, тобто на 35,47 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями –  $1,22 \pm 0,20$  мкл/хв•г печінки. І через 2,5–3 год експерименту, показник середньої об'ємної швидкості статистично

значимо максимально зменшився до  $0,68 \pm 0,21$  мкл/хв•г печінки, тобто на 36,76 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контрольної групи тварин (Рис. 3.17).



**Рис. 3.17.** Об'ємна швидкість холесекреції (мкл/хв•г печінки) при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу та доксициклінової гіперхолестеринемії у самців щурів, ( $M \pm m$ ); контроль ( $n=8$ ), стрес+доксициклін+корвітин ( $n=9$ ); \*  $p < 0,05$ .

Отже, при такій схемі нашого експерименту (доксициклін у дозі 540 мг на кг маси тіла тварини протягом 5 днів у поєднанні з хронічним соціальним стресом) корвітин (1 мг на кг маси тіла тварини протягом 7 днів) ніякого посилення відділення жовчі не проявив.

Концентрація таурохолевої кислоти у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів була вищою від контролю з першої по п'яту проби на 1,35 %, 7,13 %, 9,16 %

( $p < 0,05$ ), 8,06 % ( $p < 0,05$ ) та 1,13 %. А ось в шостій пробі концентрація таурохолевої кислоти була нижчою на 5,19 % від контролю (Таблиця 3.18).

Вміст дигідроксихоланових таурохолатів у досліді з використанням корвітину при моделюванні хронічного соціального стресу був нижчий у всіх шести пробах порівняно з контролем на 12,1 %, 10,34 %, 8,99 %, 7,22 %, 12,21 % та 14,72 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.18).

**Таблиця 3.18**

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліді	групи щурів (серія)	таурохолева кислота	таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти	тауролітохолева кислота	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	0	141,77±13,82	23,57±6,23
	стрес + корвітин	183,28±13,40	90,62±15,30	<b>4,16±5,15**</b>	139,72±14,23	28,74±4,81
2 (60 хв)	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	0	143,99±8,42	21,94±4,54
	стрес + корвітин	191,76±14,05	93,66±11,95	<b>3,17±4,34**</b>	138,70±10,63	<b>28,90±3,31*</b>
3 (90 хв)	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	0	137,20±9,16	20,79±5,01
	стрес + корвітин	<b>191,76±11,02*</b>	90,80±10,56	<b>2,18±2,81**</b>	140,46±7,64	<b>29,18±4,82*</b>
4 (120 хв)	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	0	132,49±11,64	20,44±4,19
	стрес + корвітин	<b>186,98±5,35*</b>	88,94±7,28	<b>0,89±1,19**</b>	127,32±7,39	<b>26,66±4,36*</b>
5 (150 хв)	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	0	122,73±16,12	19,13±4,09
	стрес + корвітин	167,88±12,73	81,46±7,77	<b>0,44±2,18**</b>	111,62±6,77	<b>24,14±2,35*</b>
6 (180 хв)	контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	0	122,13±16,06	17,42±3,70
	стрес + корвітин	150,70±11,47	<b>76,54±7,35*</b>	0	<b>89,52±12,70*</b>	17,30±1,42

Примітка: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Тауролітохолева кислота виявлена у жовчі стресованих самців щурів, які отримували корвітин. Порівняно з "нульовими" значеннями концентрації цієї гідрофобної монодигідроксихоланової вторинної жовчної кислоти її концентрації у жовчі щурів дослідної групи була вищою у першій, другій, третій та з четвертої по шосту проби на 1,45 %, 3,67 %, 2,38 %, 3,9 %, 9,05 % та 26,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.18).

Отже, застосування корвітину не запобігало появі вторинної жовчної кислоти – літохолату у печінковому секреті. Нагадаємо, у щурів контрольної групи ні тауролітохолату, ні літохолату не виявлено.

Вміст глікохолатів у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був вищим від контролю з першої по п'яту проби на 21,93 %, 31,72 % ( $p < 0,05$ ), 40,36 % ( $p < 0,05$ ), 30,43 % ( $p < 0,05$ ) та 26,19 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. А ось в шостій пробі концентрація глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот була нижчою на 0,7 % (Таблиця 3.18).

Концентрації холевої кислоти у жовчі самців щурів при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу у порівнянні з контрольними показниками був нижчий у всіх шести пробах, крім третьої проби на 11,1 %, 13,8 %, 4,6 %, 20,5 % та 46,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. А в третій пробі вміст холевої кислоти був вищий за контроль на 0,2 % (Таблиця 3.19).

Вміст хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислоти у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був вищим від контролю з першої по п'яту проби на 22,06 %, 30,29 %, 26,79 %, 16,69 % та 3,91 % відповідно. А ось в шостій пробі концентрація хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислоти була нижчою від контрольного показника на 24,86 % ( $p < 0,05$ ) (Таблиця 3.19).

Концентрація фосфоліпідів у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів була вища від

контролю з другої по шосту проби на 2,2 %, 5,37 %, 7,01 %, 4,18 % та 1,13 % відповідно. А ось в першій пробі спостерігалось зменшення концентрації фосфоліпідів жовчі щурів порівняно з контрольним показником на 2,55 % (Таблиця 3.20).

Таблиця 3.19

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	холева кислота	хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	літохолева кислота
1 (30 хв)	контроль	19,87±4,77	8,34±1,98	0
	стрес + корвітин	17,66±4,25	10,18±2,12	<b>0,17±0,18*</b>
2 (60 хв)	контроль	19,84±4,27	7,89±1,32	0
	стрес + корвітин	17,10±3,09	10,28±2,88	<b>0,21±0,23*</b>
3 (90 хв)	контроль	18,89±4,45	7,54±1,19	0
	стрес + корвітин	18,92±3,94	9,56±2,52	<b>0,27±0,31*</b>
4 (120 хв)	контроль	18,49±4,19	7,37±1,09	0
	стрес + корвітин	17,64±2,72	8,60±1,77	<b>0,35±0,41*</b>
5 (150 хв)	контроль	18,71±3,84	7,41±0,85	0
	стрес + корвітин	14,88±2,97	7,70±1,32	<b>0,45±0,47*</b>
6 (180 хв)	контроль	18,33±3,24	7,40±0,83	0
	стрес + корвітин	<b>9,80±1,50*</b>	<b>5,56±1,43*</b>	<b>0,22±0,33*</b>

Примітка: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Вміст вільних жирних кислот у жовчі самців щурів при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу виявився вищим від контролю в усіх шести пробах на 63,26 % ( $p < 0,05$ ), 53,14 % ( $p < 0,05$ ), 49,4 % ( $p < 0,05$ ), 50,52 % ( $p < 0,01$ ), 64,68 % ( $p < 0,01$ ) та 65,77 % ( $p < 0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.20).

Таблиця 3.20

**Концентрація ліпідів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),**

**M±m, мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	фракції ліпідів жовчі		
		фосфоліпіди	вільні жирні кислоти	тригліцериди
1 (30 хв)	контроль	69,74±6,66	12,14±2,15	2,33±0,93
	стрес + корвітин	67,96±7,52	<b>19,82±2,80*</b>	2,26±0,56
2 (60 хв)	контроль	68,73±6,05	12,59±2,51	2,30±0,61
	стрес + корвітин	70,24±7,06	<b>19,28±3,62*</b>	2,60±0,59
3 (90 хв)	контроль	67,19±4,15	12,57±2,02	2,29±0,83
	стрес + корвітин	70,80±5,48	<b>18,78±2,77*</b>	2,52±0,46
4 (120 хв)	контроль	66,31±3,76	12,37±1,64	2,19±0,68
	стрес + корвітин	70,98±7,69	<b>18,62±3,31*</b>	2,66±0,52
5 (150 хв)	контроль	64,10±4,44	12,74±1,52	1,96±0,69
	стрес + корвітин	66,78±6,82	<b>20,98±3,81*</b>	<b>2,78±0,49*</b>
6 (180 хв)	контроль	62,67±4,01	12,97±1,59	1,96±0,63
	стрес + корвітин	63,38±6,72	<b>21,50±3,22*</b>	<b>2,96±0,48*</b>

Примітки: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Концентрація тригліцеридів у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів була вища від контролю з другої по шосту пробу на 13,04 %, 10,04 %, 21,46 %, 41,84 % ( $p < 0,05$ ) та 51,02 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. А ось в першій пробі спостерігалось зменшення вмісту тригліцеридів у жовчі щурів порівняно з контрольним показником на 3 % (Таблиця 3.20).

Таблиця 3.21

**Концентрація холестеролу та його етерів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	групи щурів (серія)	вільний та етерифікований холестерол жовчі	
		холестерол	етери холестеролу
1 (30 хв)	контроль	28,60±3,87	2,64±0,49
	стрес + корвітин	<b>20,90±2,46*</b>	<b>3,34±0,59*</b>
2 (60 хв)	контроль	28,83±3,82	2,51±0,45
	стрес + корвітин	<b>21,94±2,33*</b>	<b>3,60±0,63*</b>
3 (90 хв)	контроль	27,11±3,21	2,53±0,46
	стрес + корвітин	<b>22,10±1,63*</b>	<b>3,88±0,62*</b>
4 (120 хв)	контроль	26,06±4,86	2,39±0,48
	стрес + корвітин	22,58±3,40	<b>3,78±0,48*</b>
5 (150 хв)	контроль	24,54±4,84	2,39±0,55
	стрес + корвітин	20,96±2,22	<b>3,54±0,49*</b>
6 (180 хв)	контроль	24,16±4,76	2,50±0,60
	стрес + корвітин	19,58±2,08	<b>3,64±0,57*</b>

Примітки: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

У самців щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу при застосуванні корвітину спостерігалось зменшення вільного холестеролу в жовчі у всіх шести пробах порівняно з контролем на 26,92 % ( $p<0,05$ ), 23,9 % ( $p<0,05$ ), 18,48 % ( $p<0,05$ ), 13,35 %, 14,59 % та 18,96 % відповідно (Таблиця 3.21).

Концентрація етерів холестеролу у жовчі самців щурів при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу був вищим від контролю у всіх шести зразках на 26,51 % ( $p<0,05$ ), 43,43 % ( $p<0,05$ ), 53,36 % ( $p<0,05$ ), 58,16 % ( $p<0,05$ ), 48,12 % ( $p<0,05$ ) та 45,6 % ( $p<0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.21).

**Таблиця 3.22**

**Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	16,87±4,82	16,83±5,57
2 (60 хв)	16,88±4,08	17,17±4,71
3 (90 хв)	17,21±4,58	16,74±4,64
4 (120 хв)	17,11±4,70	16,80±3,21
5 (150 хв)	15,94±4,06	17,64±3,90
6 (180 хв)	15,36±2,96	<b>22,41±4,68**</b>

Примітки: \*\*  $p<0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був

більший від контролю в другій, п'ятій і шостій пробах на 1,72 %, 10,66 % та 45,9 % ( $p < 0,01$ ). А ось в першій, третій і четвертій пробах коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі був менший від контролю на 0,24 %, 2,73 % та 1,81 % відповідно (Таблиця 3.22).

Статистично значимі відмінності коефіцієнта кон'югації жовчних кислот жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців порівняно з контролем відзначалися лише в шостій пробі.

Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів порівняно з контролем був більший у першій та третій пробах на 6,9 % і 3,51 %. На 120 та 180 хвилинах гострого дослідження спостерігалось зменшення співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі від контрольних показників на 1,75 % та 14,55 % відповідно (Таблиця 3.23).

**Таблиця 3.23**

**Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	0,58±0,06	0,62±0,04
2 (60 хв)	0,59±0,05	0,59±0,02
3 (90 хв)	0,57±0,04	0,59±0,01
4 (120 хв)	0,57±0,04	0,56±0,03
5 (150 хв)	0,55±0,05	0,55±0,05
6 (180 хв)	0,55±0,05	0,47±0,08

Статистично значимі відмінності співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів порівняно з контролем не відзначалися.

Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був більший від контролю протягом перших п'яти проб на 3,94 %, 2,73 %, 2,31 %, 1,9 % та 0,39 % відповідно. А в шостій пробі експерименту спостерігалось зменшення коефіцієнту гідроксилювання жовчних кислот жовчі порівняно з контролем на 3,8 % (Таблиця 3.24).

Статистично значимі відмінності коефіцієнта гідроксилювання жовчних кислот жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів порівняно з контролем не відзначалися.

**Таблиця 3.24**

**Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	2,54±0,16	2,64±0,21
2 (60 хв)	2,56±0,18	2,63±0,17
3 (90 хв)	2,60±0,17	2,66±0,11
4 (120 хв)	2,63±0,15	2,68±0,15
5 (150 хв)	2,59±0,18	2,60±0,11
6 (180 хв)	2,63±0,16	2,53±0,22

Статистично значимі відмінності холато-холестеролового коефіцієнта жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного

соціального стресу самців щурів порівняно з контролем відзначалися у всіх шести пробах (Таблиця 3.25).

**Таблиця 3.25**

**Холато-холестероловий коефіцієнт жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	15,51±2,37	<b>19,50±1,29*</b>
2 (60 хв)	32,53±5,96	<b>18,90±1,20*</b>
3 (90 хв)	30,92±3,89	<b>18,62±0,67*</b>
4 (120 хв)	30,78±4,20	<b>17,54±2,26*</b>
5 (150 хв)	20,59±3,84	<b>16,72±1,03*</b>
6 (180 хв)	27,07±4,74	<b>15,12±0,99*</b>

Примітки: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Холато-холестероловий коефіцієнт жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був менший від контролю з другої по шосту проби на 41,9 % ( $p < 0,05$ ), 39,78 % ( $p < 0,05$ ), 43,01 % ( $p < 0,05$ ), 18,79 % ( $p < 0,05$ ) та 44,15 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. А в першій пробі холато-холестероловий коефіцієнт жовчі був більший на 25,72 % ( $p < 0,05$ ) від контрольного показника (Таблиця 3.25).

Коефіцієнт етерифікації жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів був нижчий від контролю протягом всіх шести пробах на 43,8 % ( $p < 0,05$ ), 48,11 % ( $p < 0,05$ ), 46,95 % ( $p < 0,05$ ), 46,45 % ( $p < 0,05$ ), 43,56 % ( $p < 0,05$ ) та 45,35 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.26).

Таблиця 3.26

**Коефіцієнт етерифікації жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),**

**M±m, мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	11,30±3,26	<b>6,35±0,83*</b>
2 (60 хв)	11,93±3,24	<b>6,19±0,83*</b>
3 (90 хв)	10,99±2,06	<b>5,83±1,13*</b>
4 (120 хв)	11,28±2,92	<b>6,04±1,10*</b>
5 (150 хв)	10,63±2,56	<b>6,00±0,98*</b>
6 (180 хв)	10,01±2,55	<b>5,47±0,98*</b>

Примітки: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Співвідношення фосфоліпідів до холестеролу в жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів порівняно з контролем було вищим у всіх шістьох пробах на 24,34 % ( $p < 0,05$ ), 24,43 % ( $p < 0,05$ ), 18,26 % ( $p < 0,05$ ), 13,44 %, 11,93 % та 13,75 % відповідно (Таблиця 3.27).

Статистично значимі відмінності співвідношення фосфоліпідів до холестеролу в жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів порівняно з контролем відзначалися з першої по третю проби (Таблиця 3.27).

Таблиця 3.27

**Співвідношення фосфоліпідів до холестеролу в жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	стрес+корвітин
1 (30 хв)	1,55±0,32	<b>2,81±0,19*</b>
2 (60 хв)	2,21±0,28	<b>2,75±0,15*</b>
3 (90 хв)	2,30±0,34	<b>2,72±0,09*</b>
4 (120 хв)	2,38±0,37	2,70±0,12
5 (150 хв)	2,43±0,35	2,72±0,06
6 (180 хв)	2,40±0,34	2,73±0,06

Примітки: \*  $p < 0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

При моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії, після якої вводили корвітин виявлено, що вміст таурохолату у жовчі щурів самців був меншим від контролю на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), 16,49 % ( $p < 0,01$ ), 15,5 % ( $p < 0,05$ ), 16,39 % ( $p < 0,05$ ), 14,84 % та 14,63 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.28).

Таким чином, корвітин в апробованій дозі не усуває повністю пригнічуючого впливу доксицикліну на надходження до жовчі таурохолевої кислоти.

У разі застосування корвітину, пригнічуючий вплив доксицикліну на утворення і надходження до жовчі глікохолату усувається.

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	фракції кон'югованих жовчних кислот			
		таурохолева кислота	таурохено-дезоксихолева+тауродезоксихолева кислоти	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	141,77±13,82	23,57±6,23
	доксициклін+корвітин	<b>151,27±19,24*</b>	<b>88,90±13,43*</b>	<b>128,93±23,73*</b>	27,50±7,94
2 (60 хв)	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	143,99±8,42	21,94±4,54
	доксициклін+корвітин	<b>149,48±19,29**</b>	<b>88,87±11,47*</b>	<b>128,63±21,25*</b>	27,35±6,57
3 (90 хв)	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	137,20±9,16	20,79±5,01
	доксициклін+корвітин	<b>148,43±19,74*</b>	<b>89,03±13,61*</b>	<b>124,72±23,96*</b>	<b>27,40±6,90*</b>
4 (120 хв)	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	132,49±11,64	20,44±4,19
	доксициклін+корвітин	<b>144,67±19,41**</b>	<b>86,02±12,48**</b>	<b>120,07±23,23*</b>	<b>24,82±5,89*</b>
5 (150 хв)	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	122,73±16,12	19,13±4,09
	доксициклін+корвітин	141,37±19,32	<b>83,33±13,16**</b>	<b>117,97±23,17*</b>	<b>23,30±5,11*</b>
6 (180 хв)	контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	122,13±16,06	17,42±3,70
	доксициклін+корвітин	<b>136,73±19,89*</b>	<b>80,77±13,32**</b>	<b>116,48±23,14*</b>	<b>22,85±5,59***</b>

Примітка: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Зокрема, у жовчі щурів, яким вводили корвітин після доксициклінового навантаження вміст глікохолевої кислоти вищий на 39,15–42,18 % ( $p < 0,05$ ),

ніж у жовчі тварин з доксицикліновою гіперхолестеринемією (Таблиці 3.11; 3.28).

У жовчі щурів, яким вводили корвітин на тлі доксицикліну, порівняно з тваринами, які отримували лише доксициклін концентрація таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот зросла на 25,88–33,84 % ( $p < 0,05$ ), а глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот збільшилася на 37,24–46,92 % ( $p < 0,05$ ) (Таблиці 3.11; 3.28).

У щурів, які отримували після доксицикліну корвітин – концентрація вільної тригідроксихоланової холевої кислоти зменшувалася на 26,02–30,33 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем.

Ймовірно таке зменшення концентрації холату у жовчі щурів, що зазнали впливу доксицикліну і корвітину може бути викликане посиленням процесів кон'югації цієї вільної жовчної кислоти з гліцином із утворенням глікохолату, вміст якого у жовчі тварин цієї групи зростає порівняно із щурами, яким вводили лише доксициклін (Таблиці 3.11; 3.28).

При застосуванні корвітину у щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією виявлено значні зміни вмісту вільних холатів у жовчі (Таблиці 3.12; 3.29).

У жовчі тварин, яким вводили корвітин на тлі доксицикліну концентрація вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот зростала порівняно з контролем на 59,51–84,33 % ( $p < 0,05$ ), а порівняно з показниками жовчі тварин з доксицикліновою гіперхолестеринемією на 66,63–68,33 % ( $p < 0,05$ ) (Таблиці 3.12; 3.29).

Отже, корвітин виявив стабілізуючий вплив на вміст у жовчі самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією більшості кон'югованих холатів, за виключенням таурохолевої кислоти. Також корвітин викликав у щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією зниження концентрації у жовчі вільної холевої кислоти та значне збільшення вмісту в печінковому секреті хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот.

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9), M±m, мг %**

проби жовчі, час досліду	групи щурів (серія)	фракції вільних жовчних кислот	
		холева кислота	хенодезоксихолева+ дезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	контроль	19,87±4,77	8,34±1,98
	доксициклін+ корвітин	<b>14,70±2,54*</b>	<b>14,08±5,62*</b>
2 (60 хв)	контроль	19,84±4,27	7,89±1,32
	доксициклін+ корвітин	15,57±2,60	<b>14,52±4,74*</b>
3 (90 хв)	контроль	18,89±4,45	7,54±1,19
	доксициклін+ корвітин	15,70±4,13	<b>13,85±4,91*</b>
4 (120 хв)	контроль	18,49±4,19	7,37±1,09
	доксициклін+ корвітин	14,28±3,16	<b>13,13±5,38*</b>
5 (150 хв)	контроль	18,71±3,84	7,41±0,85
	доксициклін+ корвітин	<b>13,43±2,63**</b>	<b>11,82±4,73*</b>
6 (180 хв)	контроль	18,33±3,24	7,40±0,83
	доксициклін+ корвітин	<b>12,77±2,30**</b>	11,07±4,31

Примітка: \* p<0,05; \*\* p<0,01 статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Застосування корвітину у щурів, що зазнали попереднього доксициклінового навантаження, призводить до нормалізації вмісту фосфоліпідів у їх жовчі. Так, у четвертій пробі після доксициклінового навантаження спостерігалось зменшення концентрації фосфоліпідів порівняно з контрольними показниками на 23,8 % (p<0,01), а після введення

корвітину на тлі доксицикліну їх вміст був на 4,31 % ( $p<0,05$ ) менший від контрольних значень (Таблиці 3.17; 3.30).

Таблиця 3.30

**Концентрація ліпідів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	фракції ліпідів		
		фосфоліпіди	вільні жирні кислоти	тригліцериди
1 (30 хв)	контроль	69,74±6,66	12,14±2,15	2,33±0,93
	доксициклін+ корвітин	65,38±10,47	<b>18,11±4,36**</b>	1,75±0,50
2 (60 хв)	контроль	68,73±6,05	12,59±2,51	2,30±0,61
	доксициклін+ корвітин	66,22±9,78	<b>17,00±4,21**</b>	1,78±0,55
3 (90 хв)	контроль	67,19±4,15	12,57±2,02	2,29±0,83
	доксициклін+ корвітин	66,23±11,13	<b>16,09±3,96*</b>	1,70±0,65
4 (120 хв)	контроль	66,31±3,76	12,37±1,64	2,19±0,68
	доксициклін+ корвітин	<b>63,45±7,55*</b>	<b>16,31±3,06***</b>	1,73±0,58
5 (150 хв)	контроль	64,10±4,44	12,74±1,52	1,96±0,69
	доксициклін+ корвітин	<b>61,00±8,37*</b>	<b>16,99±3,13**</b>	1,75±0,47
6 (180 хв)	контроль	62,67±4,01	12,97±1,59	1,96±0,63
	доксициклін+ корвітин	59,48±8,13	<b>16,93±16,9**</b>	1,77±0,36

Примітка: \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Натомість концентрація вільних жирних кислот у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією при дії корвітину виявилася вищою, ніж у тварин контрольній групі на 49,18 % ( $p<0,01$ ), 35,03 % ( $p<0,01$ ), 28 % ( $p<0,05$ ), 31,85 % ( $p<0,001$ ), 33,36 % ( $p<0,01$ ) та 30,53 % ( $p<0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.30).

У жовчі щурів самців з доксицикліною гіперхолестеринемією при дії корвітину, зібраній упродовж гострого експерименту концентрація тригліцеридів зменшувалася у всіх шести пробах порівняно з контрольними показниками на 24,89 %, 22,61 %, 25,76 %, 21,01 %, 10,71 % та 9,69 % відповідно (Таблиця 3.30). Але статистично значимих показників концентрації тригліцеридів у жовчі щурів самців з доксицикліною гіперхолестеринемією при дії корвітину порівняно з контролем не було виявлено.

Таблиця 3.31

**Концентрація холестеролу та його естерів у жовчі контрольних самців щурів (n=8) та самців щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	групи щурів (серія)	холестерол	естери холестеролу
1 (30 хв)	контроль	28,60±3,87	2,64±0,49
	доксициклін+корвітин	<b>23,60±3,60*</b>	<b>3,32±0,50*</b>
2 (60 хв)	контроль	28,83±3,82	2,51±0,45
	доксициклін+корвітин	<b>23,45±2,98*</b>	<b>3,22±0,39**</b>
3 (90 хв)	контроль	27,11±3,21	2,53±0,46
	доксициклін+корвітин	<b>22,52±3,63*</b>	<b>3,22±0,21***</b>
4 (120 хв)	контроль	26,06±4,86	2,39±0,48
	доксициклін+корвітин	<b>21,10±2,64*</b>	<b>3,25±0,36*</b>
5 (150 хв)	контроль	24,54±4,84	2,39±0,55
	доксициклін+корвітин	20,83±2,71	<b>3,10±0,47*</b>
6 (180 хв)	контроль	24,16±4,76	2,50±0,60
	доксициклін+корвітин	20,15±2,64	3,03±0,42

Примітка: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Концентрація холестеролу у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією при дії корвітину була нижчою, ніж у тварин контрольної групи на 17,48 % ( $p<0,05$ ), 18,66 % ( $p<0,05$ ), 16,93 % ( $p<0,05$ ), 19,03 % ( $p<0,05$ ), 24,88 % та 16,6 % відповідно (Таблиця 3.31). Статистично значимі показники концентрації холестеролу у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією при дії корвітину порівняно з контролем було виявлено з першої по четверту проби.

Концентрація етерів холестеролу після введення корвітину на тлі доксицикліного навантаження був вищий від контрольних показників у шести пробах на 25,76 % ( $p<0,05$ ), 28,29 % ( $p<0,01$ ), 27,27 % ( $p<0,01$ ), 35,98 % ( $p<0,01$ ), 29,71 % ( $p<0,05$ ) та 21,2 % відповідно (Таблиця 3.31). Статистично значимі показники концентрації етерів холестеролу у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією при дії корвітину порівняно з контролем було виявлено з першої по п'яту проби.

**Таблиця 3.32**

**Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі контрольних самців щурів (n=8), самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час дослідження	контроль	доксициклін	доксициклін+корвітин
1 (30 хв)	16,87±4,82	12,95±3,11	14,39±3,31
2 (60 хв)	16,88±4,08	<b>12,14±3,21*</b>	13,58±3,03
3 (90 хв)	17,21±4,58	<b>12,40±2,82*</b>	13,87±3,48
4 (120 хв)	17,11±4,70	12,71±3,21	14,50±3,91
5 (150 хв)	15,94±4,06	12,40±2,55	15,25±3,98
6 (180 хв)	15,53±3,20	12,76±3,40	15,67±4,04

Примітки: \*  $p<0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Застосування корвітину у щурів після проведеного попередньо доксициклінового навантаження сприяло нормалізації процесів кон'югації вільних холатів у гепатоцитах та їх надходженню у жовч (Таблиця 3.32).

Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі щурів під впливом корвітину в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії був з першої по п'яту пробу менший від контрольних показників на 14,7 %, 19,55 %, 19,41 %, 15,25 % і 4,33 % відповідно. А в шостій пробі коефіцієнт кон'югації був більший від контролю на 0,9 % (Таблиця 3.32).

Статистично значимі показники кон'югації жовчних кислот жовчі щурів під впливом корвітину в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії порівняно з контролем не було виявлено (Таблиця 3.32).

**Таблиця 3.33**

**Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8), самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M \pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	доксициклін	доксициклін+корвітин
1 (30 хв)	0,58±0,06	0,57±0,15	0,65±0,05
2 (60 хв)	0,59±0,05	<b>0,51±0,06**</b>	<b>0,65±0,04**</b>
3 (90 хв)	0,57±0,04	0,52±0,06	0,63±0,06
4 (120 хв)	0,57±0,04	0,50±0,07	<b>0,63±0,05*</b>
5 (150 хв)	0,55±0,05	0,51±0,07	<b>0,63±0,05**</b>
6 (180 хв)	0,56±0,05	0,56±0,08	<b>0,64±0,05**</b>

Примітки: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Також слід відзначити, що під впливом доксицикліну зменшувалося співвідношення глікокон'югатів жовчних кислот відносно до таурокон'югатів.

У разі ж застосування корвітину після доксициклінового навантаження кількість глікокон'югатів у жовчі щурів зростала порівняно з контролем на 12 %, 10,17 % ( $p<0,01$ ), 10,53 %, 10,52 % ( $p<0,05$ ), 14,54 % ( $p<0,01$ ) та 14,29 % ( $p<0,01$ ) відповідно (Таблиця 3.33).

Також виявлено, що співвідношення три- та дигідроксихоланових кислот суттєво змінювалося у жовчі щурів, які зазнавали впливу і доксицикліну, і корвітину (Таблиця 3.34).

**Таблиця 3.34**

**Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот у жовчі контрольних самців щурів (n=8), самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією (n=9) та самців щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією при застосуванні корвітину (n=9),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліджу	контроль	доксициклін	доксициклін+корвітин
1 (30 хв)	2,54±0,16	2,36±0,44	<b>2,26±0,15*</b>
2 (60 хв)	2,56±0,18	2,55±0,19	<b>2,24±0,14*</b>
3 (90 хв)	2,60±0,17	2,63±0,22	<b>2,21±0,14**</b>
4 (120 хв)	2,63±0,15	2,59±0,18	<b>2,25±0,14**</b>
5 (150 хв)	2,59±0,18	2,66±0,17	<b>2,30±0,14*</b>
6 (180 хв)	2,63±0,16	2,66±0,13	<b>2,31±0,14*</b>

Примітки: \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

Так, коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот жовчі щурів під впливом корвітину в умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії був менший від контрольних показників у шести пробах на 11,02 % ( $p<0,05$ ), 12,5 % ( $p<0,05$ ), 15 % ( $p<0,01$ ), 14,45 % ( $p<0,05$ ), 11,2 % ( $p<0,05$ ) та 12,17% ( $p<0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.34).

Під впливом корвітину у щурів з доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією стимулюється утворення дигідроксихоланових жовчних кислот із залученням мітохондріальних ферментів гепатоцитів.

**Таблиця 3.35**

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітину ( $n=9$ ) та без застосування корвітину ( $n=9$ ),  $M\pm m$ , мг %**

проби жовчі, час досліду	серія	таурохолева кислота	таурохоленодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти	тауролітохолева кислота	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кислоти
1 (30 хв)	стрес	184,42±21,98	100,91±11,57	22,04±7,97	95,06±34,74	10,43±4,91
	стрес+корвітин	183,28±13,41	90,62±15,30	<b>4,03±1,33**</b>	<b>139,72±14,23**</b>	<b>28,74±4,82*</b>
2 (60 хв)	стрес	182,16±23,53	100,91±12,10	21,87±7,40	91,34±32,63	10,14±3,42
	стрес+корвітин	191,92±14,05	93,66±11,95	<b>3,30±1,39**</b>	<b>139,72±14,23*</b>	<b>28,90±3,31*</b>
3 (90 хв)	стрес	168,19±25,84	91,89±9,96	16,99±6,20	82,45±29,43	12,21±4,78
	стрес+корвітин	191,76±11,02	93,32±9,00	<b>2,52±1,35*</b>	<b>140,46±7,64**</b>	<b>29,18±4,82*</b>
4 (120хв)	стрес	139,27±42,79	77,74±19,37	11,48±8,61	72,79±26,49	11,94±4,33
	стрес+корвітин	<b>186,98±5,35**</b>	88,94±7,28	<b>1,49±1,30**</b>	<b>127,32±7,39*</b>	<b>26,66±4,36*</b>
5 (150хв)	стрес	127,22±44,84	74,71±15,99	8,74±8,16	65,81±21,90	12,56±5,03
	стрес+корвітин	167,88±12,73	81,46±7,77	<b>0,44±0,97***</b>	<b>111,62±6,77*</b>	<b>24,14±2,35*</b>
6 (180хв)	стрес	126,42±44,98	68,98±13,81	9,55±5,76	59,51±19,18	11,54±5,11
	стрес+корвітин	150,70±11,19	76,54±7,36	0	<b>89,52±12,70*</b>	<b>17,30±1,42*</b>

Примітка: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  статистично значимі відмінності порівняно зі стресом.

У самців щурів, при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу, змінюється склад холатів жовчі порівняно з показниками стресованих тварин (Таблиця 3.35).

Концентрація таурохолевої кислоти у жовчі при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу самців щурів підвищувалася з другої по шосту проби на 5,35 %, 14,01 %, 34,26 % ( $p < 0,01$ ), 31,96 % та 19,2 % відповідно.

Концентрація дигідроксихоланових таурокон'югатів (таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот) у печінковому секреті щурів, яким в умовах соціального стресу давали корвітин у перших трьох пробах була нижчою порівняно із такою у жовчі стресованих тварин, а у подальших пробах – вищою.

Вміст тауролітохолевої кислоти у першому – п'яту зразках жовчі самців, які отримували корвітин при хронічному соціальному стресі був меншим від вмісту цієї жовчної кислоти у жовчі тварин стресованої групи на 81,7 % ( $p < 0,01$ ), 67,81 % ( $p < 0,01$ ), 85,17% ( $p < 0,05$ ), 87,02 % ( $p < 0,01$ ) та 94,97 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. А в шостій пробі жовчі тварин, які отримували корвітин у разі хронічного соціального стресування, тауролітохолевої кислоти не виявлено взагалі.

Вміст глікохолевої кислоти у жовчі тварин після застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу вищий від такого у щурів стресованої групи у всіх шести пробах на 46,98 % ( $p < 0,01$ ), 52,97 % ( $p < 0,05$ ), 70,36 % ( $p < 0,01$ ), 74,91 % ( $p < 0,01$ ), 69,61 % ( $p < 0,05$ ) та 50,43 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. А концентрація глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот у жовчі щурів, яким вводили корвітин на тлі стресу, порівняно зі стресованими тваринами зросла з першої по четверту проби більше, ніж вдвічі ( $p < 0,05$ ), а у п'ятій та шостій пробах – на 92,2 % ( $p < 0,05$ ) та 49,91 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.35).

Таблиця 3.36

**Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітіну (n=9) та без застосування корвітіну (n=8), M±m, мг %**

проби жовчі, час досліду, хв	групи щурів (серія)	холева кислота	хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	літохолева кислота
1 (30)	стрес	13,06±2,58	9,51±1,51	4,20±1,10
	стрес+корвітин	<b>17,66±4,25*</b>	10,18±2,12	<b>0,17±0,12*</b>
2 (60)	стрес	13,15±2,59	9,86±1,61	4,08±0,84
	стрес+корвітин	<b>17,10±3,09*</b>	10,28±2,88	<b>0,19±0,08*</b>
3 (90)	стрес	12,24±1,44	9,02±1,38	3,74±0,64
	стрес+корвітин	<b>18,92±3,94**</b>	9,56±2,52	<b>0,26±0,08*</b>
4 (120)	стрес	10,39±1,97	7,95±1,41	2,74±0,79
	стрес+корвітин	<b>17,64±2,72*</b>	8,60±1,77	<b>0,35±0,11**</b>
5 (150)	стрес	10,49±2,15	7,59±1,67	2,74±0,81
	стрес+корвітин	<b>14,88±2,97*</b>	7,70±1,32	<b>0,46±0,13*</b>
6 (180)	стрес	9,49±1,79	7,16±1,46	2,33±0,76
	стрес+корвітин	9,80±1,50	5,56±1,43	<b>0,27±0,16*</b>

Примітка: стрес – тварини через добу після завершення впливу хронічного соціального стресу; \* p<0,05; \*\* p<0,01 статистично значимі відмінності порівняно зі стресом.

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.

У жовчі тварин, яким вводили корвітин на тлі стресу, порівняно зі стресованими тваринами, концентрація холевої кислоти зросла на 30,04–69,78 % ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). Вміст фракції дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот був дещо вищий від групи стресованих тварин у пробах з першої по п'яту на 7,04 %, 4,26 %, 5,99 %, 8,18 % та 1,45 % відповідно. А ось в шостій пробі концентрація вільних дигідроксихолатів була на 22,3 % нижчою.

Особливо слід відзначити, що у самців щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу при застосуванні корвітину зменшений вміст літохолевої кислоти у жовчі всіх шести пробах порівняно зі стресованими групами на 96,95 % ( $p < 0,05$ ), 95,34 % ( $p < 0,05$ ), 93,05 % ( $p < 0,05$ ), 87,23 % ( $p < 0,01$ ), 83,21 % ( $p < 0,05$ ) та 88,41 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (Таблиця 3.36).

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 в щурів.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ

Надходження ліпідів до жовчі та підтримання певного їх співвідношення у печінковому секреті – це важливий фізіологічний процес, що значною мірою відображає перебіг ліпідного обміну у клітинах печінки та в організмі в цілому [59].

Відомо, що зміни обміну ліпідів та пов'язані з ними патології характерні для різних форм стресу і виявляються у тварин різних видів та у людини [25; 98; 116; 122; 186]. Відомі прямі ефекти гострого теплового стресу на ліполіз і ліпогенез у адіпоцитах [112]. Соціальний стрес призводить до ожиріння та супутніх захворювань [167]. Хронічний стрес викликає жирове переродження печінки з одночасною втратою вісцерального жиру [142]. Відзначаються як швидкі (оксидативний стрес, запалення), так і довготривалі (метаболічні розлади, активація окремих ланок метаболічних перетворень ксенобіотиків та ліпідів, внутрішньопечінкове накопичення тригліцеридів, лімфоцитарна інфільтрація, асцит тощо) порушення структури і функціонування печінки викликані постратравматичним стресовим розладом, що призводить до дисліпідемії та метаболічного синдрому [115].

Системні регуляторні механізми, що лежать в основі розвитку наслідків соціального стресу, полягають, перш за все, у активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної осі, змінах вегетативної нервової регуляції наслідком чого може бути низка пов'язаних із цим патологічних реакцій у вісцеральних системах і метаболічних процесах [7; 18].

Одним із виявлених ефектів хронічного соціального стресу є істотна зміна співвідношення ліпопротеїнів і ліпідного спектра сироватки крові, синтезу і рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу, синтезу й окиснення жирних кислот та вмісту холестеролу й тригліцеридів у клітинах печінки, інші порушення ліпідного обміну [25; 68; 98; 116; 168; 187].

Ключові реакції обміну холестеролу відбуваються у печінці. Зокрема, ферментативні системи гепатоцитів забезпечують утворення з холестеролу жовчних кислот, котрі є його єдиними кінцевими метаболітами і можуть бути виведені з організму [11; 95; 160; 182; 185; 188]. Разом з тим жовчні кислоти мають доволі широкий спектр фізіологічних ефектів. Ці унікальні метаболіти холестеролу виконують як "нутритивну" функцію (необхідні для нормального перебігу травних процесів), так і є сполуками, що залучені до регуляції величезної кількості внутрішньопечінкових і системних процесів [114; 145; 163; 180; 189].

У наших дослідженнях було виявлено, що у тварин, які тільки-но зазнали впливу хронічного соціального стресу, печінка не здатна забезпечувати вміст фосфоліпідів у жовчі на достатньому рівні упродовж усього експерименту і наприкінці гострого дослідження концентрація цих складових печінкового секрету знижується. З огляду на значення фосфоліпідів жовчі як її ліпідних компонентів, що захищають клітини стінок первинних жовчних протоків та всього біліарного дерева від детергентних впливів холатів [158] та стабілізують колоїдну систему жовчі, утримуючи (разом із жовчними кислотами) холестерол у складі міцел і таким чином запобігаючи його випаданню в осад [88; 141; 182], зменшення концентрації фосфоліпідів у печінковому секреті можна вважати ще одним патологічним наслідком соціального стресу. Але слід зауважити, що фосфоліпиди потрапляють до жовчі внаслідок детергентного впливу холатів на каналікулярні ділянки плазматичних мембран гепатоцитів [88]. Надмірне зростання їх концентрації можливе лише при збільшенні вмісту в жовчних каналцях аномальних жовчних кислот. В такому випадку виникатимуть розлади функціонування і структури мембран клітин печінки через порушення їх нормального складу. Оскільки співвідношення фосфоліпідів до холестеролу та холато-холестероловий коефіцієнт жовчі стресованих тварин збільшувалися, то в умовах створеної нами моделі хронічного соціального

стресу не зростає ризик холелітіазу. Однак, через місяць після завершення впливу хронічного соціального стресу співвідношення фосфоліпідів до холестеролу лишається вищим від контролю, але холато-холестероловий коефіцієнт жовчі знижується, а отже, погіршуються солубілізаційні властивості печінкового секрету.

У наших дослідженнях показано, що в умовах соціального стресу та певною мірою при доксицикліновому навантаженні зростає вміст етерів холестеролу в жовчі самців журів. Посилюється етерифікація холестеролу в гепатоцитах і при застосуванні корвітину в умовах експериментального соціального стресу.

Відомо, що синтез і етерифікація холестеролу пригнічується при різних ураженнях печінки, зокрема, при холестази [8; 48; 66; 69]. Збільшення в крові рівня етерів холестеролу з насиченими і мононенасиченими жирними кислотами призводить до погіршення його трансмембранного транспорту до клітин і посиленої кристалізації, а відтак, до його накопичення у судинному руслі з наступним відкладенням на стінках судин [21].

Зростання концентрації етерів холестеролу в жовчі не викликає таких патологічних наслідків. Тому посилення екскреції етерифікованого холестеролу можна розглядати як один із факторів, що полегшує перебіг порушень пов'язаних із зростанням вмісту холестеролу у внутрішньому середовищі організму.

Зменшення концентрації вільних жирних кислот у жовчі стресованих щурів, яке спостерігалось одразу після завершення впливу хронічного соціального стресу, може вказувати на інтенсифікацію використання цих речовин у реакціях енергетичного обміну в організмі тварин. Ймовірно, що істотне збільшення вмісту вільних жирних кислот у щурів може бути пов'язане з посиленням їх виходу з відповідних депо, що не супроводжувалося належною утилізацією в тканинах організму. Такі розлади

можуть бути наслідком хронічного психосоціального стресу, оскільки його характерна риса – ліпідна дисрегуляція [115].

Застосований нами в умовах експериментального соціального стресу корвітин певною мірою корегував ліпідний склад жовчі, що вказує на здатність цього препарату втручатися в перебіг ліпідного обміну в клітинах печінки у механізми транспорту ліпідних компонентів жовчі.

Отже, хронічний соціальний стрес веде до певних змін співвідношення ліпідів і жовчних кислот у жовчі, що обов'язково слід враховувати при корекції стрес-індукованих патологій.

Жовч, як унікальна біологічна рідина містить різноманітні складові та виконує численні важливі функції в організмі [88]. Зокрема, жовчоутворення відіграє ключову роль у метаболізмі холестеролу, виступаючи основним шляхом його екскреції як у вигляді синтезованих з нього у гепатоцитах жовчних кислот, так і його вільної та етерифікованої форм.

Жовчні кислоти – специфічні і важливі фізіологічно активні продукти метаболічних перетворень холестеролу в гепатоцитах. Їх концентрація у жовчі відображає інтенсивність перебігу реакцій синтезу й біотрансформації і транспортні процеси у тканині печінки.

Холати – це не тільки обов'язкові компоненти жовчі, необхідні для травлення, але і регуляторні сполуки, які виявляють свої ефекти, активуючи відповідні ядерні рецептори та G-білок сполучені рецептори. Тому зміни їх вмісту у внутрішньому середовищі організму відображаються на ліпідному, вуглеводному, енергетичному обмінах, а розлади метаболічних перетворень холатів призводять до холестатичних уражень печінки та її жирового переродження, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань, діабету. Перетворення холестеролу на жовчні кислоти є критично необхідною ланкою у підтриманні сталості вмісту холестеролу в крові та запобігає накопиченню холестеролу, тригліцеридів, токсичних метаболітів і пов'язаному з цим ураженню печінки та інших органів [95; 105; 139; 140; 144].

Холестероловий гомеостаз не обмежується синтезом холестеролу у гепатоцитах та його виведенням у складі жовчі, порушення його надходження до жовчних каналікул призводить до серйозних розладів жовчносекреторної функції і патологічних станів гепато-біліарної системи [59; 128; 182].

До основних обов'язкових ліпідних складових жовчі окрім холестеролу і жовчних кислот належать фосфоліпіди (переважно диацилфосфатидилхолін). Завдяки детергентним властивостям жовчні кислоти забезпечують надходження ліпідів (перш за все фосфатидилхоліну) з каналікулярного домену плазматичної мембрани гепатоцитів до жовчі [88; 109; 141]. У свою чергу фосфоліпіди жовчі виконують захисну функцію, зменшуючи детергентні ефекти холатів [158].

За фізіологічного стану у жовчі людини та інших ссавців жовчні кислоти та фосфоліпіди утворюють з холестеролом комплекси – міцели. У випадку порушення співвідношення концентрацій цих компонентів у жовчі створюються умови для випадання холестеролу в осад та його кристалізації [128; 189], проявляються токсичні ефекти жовчних кислот тощо [141; 158].

Різноманітні фактори, включаючи лікарські препарати можуть дозозалежно збільшувати або зменшувати холатсинтезуючу функцію гепатоцитів. Наприклад, доксициклін у великих дозах має прооксидантні властивості і сприяє накопиченню в тканинах токсичних метаболітів – альдегідів, кетонів, гідроперекисів та ін. При цьому посилюється перекисне окислення ліпідів, змінюється структура і проникність плазматичної і внутрішньоклітинних мембран, виникає порушення обміну речовин і енергії в клітині, спостерігається холестаза, який супроводжується збільшенням рівня холестеролу, зокрема, за рахунок пригнічення процесів жовчоутворення і жовчовиділення, розвивається запалення печінки тощо [9; 177]. Тому відомим методом моделювання експериментальної гіперхолестеринемії є навантаження тварин (самців щурів) доксицикліном [4].

Враховуючи, що антибіотики лишаються широко вживаними та ефективними лікарськими засобами і водночас найчастіше стають причиною уражень печінки, важливим є пошук ефективних і доступних засобів корекції процесів синтезу, транспорту і біотрансформації жовчних кислот і функціонування печінки в цілому [4; 135].

Серед сучасних медико-біологічних досліджень ліпідного обміну, гіпо- і гіперхолестеринемії та пов'язаних з ними метаболічного синдрому, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця чільне місце посідає вивчення відповідних лікувальних засобів, які можуть як провокувати вказані патології, так і полегшувати їх перебіг [21].

Дисліпідеміями слід вважати порушення функції або складу ліпідів та ліпопротеїнів крові, що виникають внаслідок багатьох причин та здатні самотійно, або у взаємодії з іншими факторами ризику спричинити маніфестацію атеросклеротичного процесу. Насамперед враховується рівень загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тому що саме з ними пов'язане зростання ризику серцево-судинних захворювань.

Найбільше значення має так звана атерогенна ліпідна тріада, що характеризується зростанням ліпопротеїнів дуже низької щільності та пов'язаним з цим підвищенням рівня тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності та зменшенням рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності крові [147; 162].

Гіперліпідемія та її небезпечні для життя наслідки – це сьогодні проблема, до якої прикута увага лікарів і вчених усього світу, оскільки доведеною є пряма залежність абсолютних і відносних показників смертності внаслідок ішемічної хвороби серця від рівня загального холестеролу крові, взаємозв'язок між гіперхолестеринемією, метаболічним синдромом та цукровим діабетом [83; 136]. Водночас, як свідчать експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, проведенні за останні 50 років, існує тісний зв'язок не тільки між дисліпідеміями і виникненням синтропічних

уражень серцево-судинної системи на ґрунті атеросклерозу, але й такими хворобами органів травної системи, як жировий гепатоз (стеатогепатит) та внутрішньопечінковий холестаза, які корелюють з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією [2; 84; 149].

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі холестеролу і саме в її клітинах функціонують ключові ферменти пов'язані з холестероловим гомеостазом, а найрізноманітніші ураження печінки викликають розвиток різних форм дисліпідемії та відповідні ризики розвитку супутніх патологій [89; 93; 103; 187].

Одним із шляхів холестеролового обміну є синтез жовчних кислот у гепатоцитах та виведення у складі жовчі як цих метаболітів холестеролу, так і його самого у вільній і етерифікованій формах [59; 86].

## ВИСНОВКИ

У дисертації, відповідно до мети, вирішене актуальне наукове завдання, яке стосується впливу соціального стресу і гіперхолестеринемії на жовчносекреторну функцію печінки при застосуванні корвітину, та зроблені наступні висновки:

1. Соціальний стрес істотно пригнічує процеси, які забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч, внаслідок чого у печінковому секреті стресованих щурів зростає вміст вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот на 20–25 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем та у значній кількості виявляються вторинні моногідроксихоланові літохолева і тауролітохолева кислоти, які відсутні у печінковому секреті тварин контрольної групи.

2. Соціальний стрес викликає порушення процесів обміну холестеролу в печінці, що викликає зниження концентрації вільного холестеролу в жовчі тварин на 21,7–30,9 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем та посилення його етерифікації в гепатоцитах. При цьому у жовчі зменшується вміст фосфоліпідів на 11,7 % ( $p < 0,01$ ) та вільних жирних кислот на 15,4–36,5 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою, що може бути пов'язане з їх посиленим використанням в організмі стресованих тварин. Наслідки соціального стресу на жовчосекреторну функцію печінки чітко виявляються і через місяць після стресування.

3. Соціальний стрес викликає зміни жовчоутворення, які призводять до зниження солюбілізаційних властивостей жовчі та підвищує ризик літогенезу одразу після завершення впливу стресу, так і через місяць після нього.

4. В клітинах печінки щурів експериментальна гіперхолестеринемія пригнічує процеси утворення, гідроксилування, кон'югації і транспорту холатів – унікальних компонентів жовчі, які визначають її основні фізико-

хімічні властивості як травного секрету та порушує нормальне співвідношення ліпідних компонентів жовчі.

5. Застосування корвітину в умовах експериментального соціального стресу стимулює детоксикаційні процеси в гепатоцитах; призводить до зменшення вмісту вільного холестеролу на 18,5–26,9 % ( $p < 0,05$ ) та збільшення кількості його етерів у жовчі самців щурів на 26,5–58,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем; забезпечує підтримання нормальної концентрації фосфоліпідів та сприяє загальній інтенсифікації ліпідного обміну, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. А. с. 4411066/14 СССР, МБИГ01N 33/50. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях / С. П. Весельский, П. С. Лященко, И. А. Лукьяненко – № 1624322 ; заявл. 25.01.1988 ; опублик. 30.01.1991, Бюл. № 4.
2. Абрагамович О. О. Гіперліпідемії: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку) / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, Я. Л. Лещук, С. А. Кристопчук, А. Б. Федець // Львівський медичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 95–103.
3. Акарачкова Е. С. Стресс и расстройства адаптации / О. В. Котова, С. В. Вершинина, И. В. Рябоконтъ // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 61–65.
4. Аманова Г. Н. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 847 нм на активность лактатдегидрогеназы в печени и сыворотке крови крыс с доксициклин-индуцированным холестазом / Г. Н. Аманова, Н. М. Орел, С. И. Чубаров // Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., 22–24 окт. 2008 г., Минск. – Минск: Изд. центр БГУ. – 2008. – С. 9–11.
5. Аракелов Г. Г. Стресс и его механизмы / Г. Г. Аракелов // Вестник Московск. ун-та. – Серия: Психология. – 1995. – № 4. – С. 45–54.
6. Барабой В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В. А. Барабой // К.: Фитосоцицентр. – 2006. – 424 с.
7. Барабой В. А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу : монографія / В. А. Барабой, О. Г. Резніков // Київ: Інтерсервіс. – 2013. – 314 с.
8. Бодревич Б. Б. Сучасні погляди на синдром холестазу (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Б. Б. Бодревич, Я. С. Денисюк // Гепатологія. – 2008. – №2. – С. 24–39.

9. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – С. 13–14.
10. Васильева Л. С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – №7. – С. 22.
11. Ващека І. П. Вплив на амліновий діапазон холатів жовчі у щурів / І. П. Ващека, С. П. Весельський, З. А. Горенко, О. А. Грінченко, Л. С. Карбовська, М. Ю. Макарчук // Фізіологічний журнал. – 2014. – 60(3). – С. 46–53.
12. Весельський С. П. Особливості спектру жовчних кислот у людини і тварин / С. П. Весельський, М. Ю. Макарчук, П. І. Янчук, П. С. Лященко, З. А. Горенко, Є. М. Решетнік, Л. С. Співак, Л. О. Шварц, С. Парчамі Газаєє, Л. А. Латишенко, О. Б. Кушка, М. Ю. Левків // Науковий вісник Волинського державного університету. – 2007. – № 5. – С. 65–72.
13. Вінник Ю. Жовчосекреторна функція печінки щурів за умов гідрокортизованого навантаження / Ю. Вінник, П. Цапенко, Т. Лященко, С. Весельський // Вісник КНУ ім. Т. Шевченка. – 2014. – № 1(66). – С. 51–55.
14. Вовкун Т. В. Зовнішньосекреторна функція печінки щурів при дії корвітину / Т. В. Вовкун, П. І. Янчук, Л. Я. Штанова, С. П. Весельський, А. С. Шаламай // Фізіологічний журнал – 2016. – Т. 62. – №3. – С. 30–38.
15. Ганиткевич Я. В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Карбач // К.: Вища школа. – 1985. – 136 с.
16. Ганиткевич Я. В. Клеточные и молекулярные механизмы физиологического действия желчных кислот / Я. В. Ганиткевич // Успехи физиол. наук. – 1984. – Т. 15. – № 4. – С. 46–67.

17. Ганиткевич Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма / Я. В. Ганиткевич // К.: Наук. Думка. – 1980. – 179 с.
18. Гарасимів І. М. Вплив холодового стресу на жовчноутворювальну функцію печінки в експерименті / І. М. Гарасимів // Вісник наукових досліджень. – 2014. – №1. – С. 96–97.
19. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико – біологічних даних: Навч. посіб. / О. В. Гойко. – Київ: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – 2004. – 76 с.
20. Гуральська С. В. Мікроскопічна будова та морфометричні показники печінки домашніх тварин / С. В. Гуральська, Л. П. Горальський, І. Ю. Горальська // Вісник ЖНАЕУ «Ветеринарія». – № 2(42), Т. 1. – 2014. – С. 160–164.
21. Дябога Ю. З. Корекція жирнокислотного складу естерифікованого холестерину в організмі та зростання щурів при експериментальній гіперхолестеринемії / Ю. З. Дябога // Вісник Дніпропетровського університету. – Серія: Біологія, медицина. – 2012. – 1(3). С. 29–37.
22. Долгова О. М. Секреторна функція печінки при дії жовчних кислот : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.13 / Долгова О. М. ; НАН України. – К., 1997. – 17 с.
23. Донцова Л. С. Морфологічна характеристика ядер гепатоцитів при різних видах патології / Л. С. Донцова // Вісник морфології. – 2000. – Т.6. – № 1. – С. 12–13.
24. Жигулина В. В. Биохимический ответ организма на стресс (обзор литературы) / В. В. Жигулина // Верхневолж. мед. журн. – 2014. – Т. 12. – Вып. 4. – С. 25–30.
25. Загайко А. Л. Вплив хронічного соціального стресу на метаболізм ліпідів у золотистих сірійських хом'ячків / А. Л. Загайко,

- Л. М. Вороніна, П. А. Каліман К. В. Стрельченко // Укр. біохім. журн. – 2008. – № 4 (80). – С. 120–128.
26. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии / А. А. Ильченко // Здоров'я України. – 2011. – С. 22–24.
27. Карнабеда О. А. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика, лікування) / О. А. Карнабеда, С. М. Ткач, В. Г. Передерій, Ю. В. Чичула // Клінічна онкологія. – 2013. – № 1. – С. 125-131.
28. Клигуненко Е. Н. Роль и место тиопентала натрия в анестезиологии и интенсивной терапии / Е. Н. Клигуненко, В. В. Доценко // Методические рекомендации. – 2006. – 17 с.
29. Климюк О. В. Особливості жовчоутворення у щурів різної статі за дії естрогену / О. В. Климюк, О. В. Бондзлик, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський, М. Ю. Макарчук // Фізіологічний журнал – 2011. – Т. 57. – № 6. – С. 52–57.
30. Колесникова Л. И. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, М. А. Даренская, Б. Я. Власов // Сиб. науч. мед. журн. – 2012. – Т. 32. – № 1. – С. 58–66.
31. Кузнецова Е. Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е. Л. Кузнецова, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 6. – С. 8–11.
32. Кулянда О. О. Стан антиоксидантного захисту тварин з політравмою після проведення комплексної корекції / О. О. Кулянда // Медична хімія. – 2015. - № 1(17). – С. 104-106.
33. Кушнерова Н. Ф. Влияние стресса на состояние липидного и углеводного обмена печени, профилактика / Н. Ф. Кушнерова,

- В. Г. Спрыгин, С. Е. Фоменко, Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 17–21.
34. Лазарус Р. С. Индивидуальная чувствительность и устойчивость к психологическому стрессу / Р. С. Лазарус // Психологические факторы на работе и охрана здоровья. – Москва: «Женева». – 1989. – С. 121–126.
35. Лазарус Р. С. Теория стресса и психофизиологические исследования // Эмоциональный стресс / Под ред. Л. Леви. – Л.: Медицина. – 1970. – С. 17–208.
36. Леонова А. Б. Основные подходы к изучению профессионального стресса / А. Б. Леонова // Вестник Моск. ун-та. – Серия: Психология. – 2000. – № 3. – С. 4–21.
37. Лисицын Ю. П. Учение Г. Селье о стрессе и общем адаптационном синдроме / Ю. П. Лисицын // Психологическая медицина. – Москва. – 2004. – С. 50–55.
38. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин // Медицина. – 1985. – 240 с.
39. Лычкова А. Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы / А. Э. Лычкова // Вестник РАМН. – 2013. – Т. 48. – № 6. – С.49–55.
40. Мануша Ю. І. Механізми впливу бетаргіну на клінічний стан, гомеостаз та гемодинаміку у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ішемічною хворобою серця / Ю. І. Мануша // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – № 4(1). – С. 47–52.
41. Мітченко О. І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / О. І. Мітченко, М. І. Лутай // Міжнар. ендокринолог. журнал. – 2011. – № 6(38). – С. 115–129.
42. Молостова Л. В. Физиологические функции желчных кислот в организме / Л. В. Молостова // Биол. науки. – 1987. – № 5. – С. 5–20.
43. Мороз О. Ф. Зміни співвідношення ліпідних компонентів жовчі щурів при застосуванні нейропептиду бомбезину / О. Ф. Мороз,

- С. П. Весельський, Т. П. Лященко, Н. Є. Нурищенко // Український біохімічний журнал. – 2009. – Т. 81. – № 1. – С. 52–58.
44. Парфенова Я. С. Печень и нервная система. Обзор / Я. С. Парфенова // Биомедицинская химия. – 2004. – Том 50. – №2. – С. 136–148.
45. Пат. № 33564 UA. Спосіб підготовки проб біорідин для визначення вмісту речовин ліпідної природи. МПК G01N 33/487 / С. П. Весельський, П. С. Лященко, С. І. Костенко, З. А. Горенко, Л. Ф. Куровська; заявник і патентовласник КНУ ім. Т. Шевченка. – № 99031324; заявл. 11.03.1999; опублік. 15.02.2001, Бюл. № 1. – 3 с.
46. Пахольченко В. Рівень тривожності у тварин з різним досвідом соціальних взаємодій / В. Пахольченко, Е. Тукаленко, С. Данилов, М. Макарчук // Вісник КНУ ім. Т. Шевченка. – 2010. – № 13. – С. 30–32.
47. Погодаев К. И. К биологическим основам „стресса” и „адаптационного синдрома” / К. И. Погодаев // Актуальные проблемы стресса. – Кишинев: Штиинца. – 1982. – С. 211–229.
48. Подымова С. Д. Внутрипеченочный холестаза: патогенез и лечение с современных позиций // Consillium Medicum, приложение № 2, гастроэнтерология. – 2004. – С. 3–6.
49. Пшенникова М. Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 3. – С. 26–30.
50. Реброва О. Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Часть I. Описание статистического анализа в разделе «Материалы и методы». Представление данных в разделе «Результаты» / О. Ю. Реброва // Международный журнал медицинской практики. – 2000.– № 4. – С. 43– 45.

51. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М.: Медиа Сфера. – 2002. – 312 с.
52. Саратиков А. С. Желчеобразование и желчегонные средства / А. С. Саратиков, Н. П. Скакун // Томск: Изд-во Том. ун-та. – 1991. – 261 с.
53. Сван О. Б. Вплив гострого стресу на показники жовчновидільної функції печінки в умовах кріоураження шкіри в експерименті / О. Б. Сван // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 2–3. – С. 135–137.
54. Синельник Т. Б. Жовчні кислоти в процесі утворення каналцевої жовчі / Т. Б. Синельник, О. Д. Синельник, В. К. Рибальченко // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49. – № 6. – С. 80–93.
55. Стремоухов О. О. Вплив жовчних кислот на процеси травлення / О. О. Стремоухов // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 6(81) – С. 47–49.
56. Ткаченко Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 93–97.
57. Трошин В. Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика : научное издание / В. Д. Трошин. – М. : МИА. – 2007. – 784 с.
58. Тюрюмин Я. Л. Физиология желчи (обзор) / Я. Л. Тюрюмин, В. А. Шантуров, Е. Э. Тюрюмина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4(80). – С. 341–346.
59. Тяжка О. В. Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в

- дітей з холелітазом / О. В. Тяжка, В. В. Сміщук, Т. С. Брюзгіна // Перинатологія і педіатрія. – 2015. – №1 (61). – С. 63–67.
60. Урбах В. Ю. Биометрические методы / Урбах В. Ю. // М: Наука. – 1964. – 415 с.
61. Ференц Н. М. Особливості активності трансаміназ у крові та печінці при експериментальній пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу та вплив на них корвітину / Н. М. Ференц // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 1. – С. 82-84.
62. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь, Т. С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 30–38.
63. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь // Медицина транспорту України. – 2005. – № 4. – С. 86–93.
64. Франкенхойзер М. Некоторые аспекты исследований в физиологической психологии // Эмоциональный стресс / Под ред. Л. Леви. – Л.: Медицина. – 1970. – С. 24–36.
65. Хныченко Л. К. Стресс и его роль в развитии патологических процессов / Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 2–15.
66. Чернова В. М. Патогенетичні механізми і терапевтичні аспекти внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки / В. М. Чернова, І. Е. Кушнір // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 6(74). – С. 100–107.
67. Шкіряк-Нижник З. А. Стрес - як фактор ризику здоров'я / З. А. Шкіряк-Нижник, Н. В. Числовська // Нова медицина. – 2002. – № 2. – С. 64–66.

68. Шкурашівська С. В. Динаміка змін показників ліпідного обміну в органах і тканинах експериментальних тварин за умов адреналінового стресу / С. В. Шкурашівська, Г. М. Ерстенюк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 34–37.
69. Шлигін Г. К. Сучасні погляди на синдром холестазу / Г. К. Шлигін, Л. Л. Василевська // Гепатологія. – 2008. – №2. – С.24–39.
70. Яковенко Э. П. Нарушение механизмов желчеобразования и методы их коррекции / Э. П. Яковенко // Современная гастроэнтерология. – 2003. – №4. – С.8–15.
71. Яковенко Э. П. Нарушения желчеобразования и методы их коррекции / Э. П. Яковенко // Consilium Medicum. – 2002. – С. 3–5.
72. Яковлева Л. В. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко // Вісник фармації. – 2006. – № 2. – С. 60–63.
73. Alrefai W. A. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications / W. A. Alrefai, G. K. Ravinder // Pharmaceutical research. – 2007. – Vol. 24(10). – P. 1803–1823.
74. Aneshensel C. S. Social stress: Theory and research / C. S. Aneshensel // Annual review of sociology. – 1992. – P. 15–38.
75. Antunes M. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications / M. Antunes, G. Biala // Cognitive processing. – 2012. – Vol. 13. – № 2. – P. 93–110.
76. Arii S. Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury / S. Arii, M. Imamura // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2000. – Vol. 7. – P. 40–48.
77. Arrese M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis / M. Arrese, M. Trauner // Trends Mol Med. – 2003. – Vol. 9(12). – P. 558–564.

78. Barnum C. J. Social status modulates basal IL-1 concentrations in the hypothalamus of pair-housed rats and influences certain features of stress reactivity / C. J. Barnum, P. Jr. Blandino, T. Deak // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2008. Vol. 22. – P. 517–527.
79. Beasley M. Resilience in response to life stress: the effects of coping style and cognitive hardiness / M. Beasley, T. Thompson, J. Davidson // *Personality and Individual Differences*. – 2003. – Vol. 34. – № 1. – P. 77–95.
80. Berlyne D. E. Novelty and curiosity as determinants of exploratory behaviour / D. E. Berlyne // *British Journal of Psychology. General Section*. – 1950. – Vol. 41. – № 12. – P. 68–80.
81. Bevins R. A. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory' / R. A. Bevins, J. Besheer // *Nature protocols*. – 2006. – Vol. 1. – № 3. – P. 1306–1311.
82. Bhatia S. N. Zonal liver cell heterogeneity: effects of oxygen on metabolic functions of hepatocytes / S. N. Bhatia, M. Toner, B. D. Foy, K. M. Rotem, R. G. O'Neil, M. L. Yarmush // *J. Cell Eng.* – 1996. – Vol. 1. – P. 125–135.
83. Bitzur R. Triglycerides and HDL Cholesterol. Stars or second leads in diabetes? / R. Bitzur, H. Cohen, Y. Kamari, A. Shaish, D. Harats // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32(2). – P. S373–S377.
84. Black D. D. Chronic cholestasis and dyslipidemia: What is the cardiovascular risk? / D. D. Black // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Vol. 146(3). – P. 306–307.
85. Bouscarel B. Signal transduction and hepatocellular bile acids transport: cross talk between bile acids and second messengers / B. Bouscarel, S. D. Kroll, H. Fromm // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117. – № 2. – P. 433–452.
86. Boyer J. L. Bile canalicular secretion – tales from Vienna and Yale / J. L. Boyer // *Wien Med Wochenschr*. – 2008. – Vol. 158(19–20). – P. 534–538.

87. Boyer J. L. Bile formation / J. L. Boyer, M. H. Nathanson, E. R. Schiff, M. F. Sorrell, W. C. Maddrey // Schiff's diseases of the liver. – Philadelphia. – 1999. – P. 119–146.
88. Boyer J. L. Bile Formation and Secretion / J. L. Boyer // *Comp. Physiol.* – 2013. – Vol. 3(3). – P. 1035–1078.
89. Cai Z. Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet / Z. Cai, H. Xi, Y. Pan, X. Jiang, L. Chen, Y. Cai, K. Zhu, C. Chen, X. Xu, M. Chen corresponding author // *Lipids in Health and Disease.* – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 14–18.
90. Campbell I. Liver: metabolic functions / I. Campbell // *Anaesthesia & intensive care medicine.* – 2006. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 51–54.
91. Cani P. D. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism / P. D. Cani, A. Everard, T. Duparc // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013. – Vol.13. – № 6. – P. 935–940.
92. Carlini V. P. The object recognition task: a new proposal for the memory performance study / V. P. Carlini // *INTECH Open Access Publisher.* – 2011. – P. 27–43.
93. Chatrath H. Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / H. Chatrath, R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Semin Liver Dis.* – 2012. – Vol. 32(1). – P. 22–29.
94. Chiang J. Y. Bile acids: regulation of synthesis / J. Y. Chiang // *J Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50(10). – P. 1955–1966.
95. Chiang J. Y. Bile Acid Metabolism and Signaling / J. Y. Chiang // *Compr Physiol.* – 2013. – Vol. 3(3). – P. 1191–1212.
96. Chiang J. Y. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy / J. Y. L. Chiang // *Liver Res.* – 2017. – Vol. 1(1). – P. 3–9.
97. Chida Y. Electric foot shock stress-induced exacerbation of alpha-galactosylceramide-triggered apoptosis in mouse liver / Y. Chida, N. Sudo,

- J. Sonoda, H. Sogawa, C. Kubo // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – № 4. – P. 1131–1140.
98. Chuang J-C. Chronic social defeat stress disrupts regulation of lipid synthesis / J-C. Chuang, H. Cui, B. L. Mason et al // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1344–1353.
99. Coleman R. Lipid flow in bile formation / R. Coleman, K. Rahman // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1992. – Vol. 1125. – № 1. – P. 113–133.
100. Corso G. Development and Validation of an Enzymatic Method for Total Cholesterol Analysis Using Whole Blood Spot / G. Corso, F. Papagni, M. Gelzo , M. Gallo, R. Barone, M. Graf, N. Scarpato, A. Dello Russo // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2015.
101. Cortes V. A. Physiological and pathological implications of cholesterol / V. A. Cortes, D. Busso, A. Maiz, A. Arteaga, F. Nervi, A. Rigotti // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2014. – Vol.1. – № 19. – P.416–428.
102. Courtney DeVries A. Social modulation of stress responses / A. Courtney DeVries // *Physiology & Behavior*. – 2003. – № 79. – P. 399–407.
103. Creel S. Social dominance and stress hormones / S. Creel // *Trends in Ecology & Evolution*. – 2001. – Vol. 9. – P. 491–497.
104. Dajani A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview / A. Dajani, A. AbuHammour // *Saudi J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 91–105.
105. Dawson P. A. Intestinal transport and metabolism of bile acids / P. A. Dawson, S. J. Karpen // *J. Lipid Res.* – 2015. – Vol. 56. – № 6. – P. 1085–1099.
106. DeLeve L. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation / L. DeLeve, X. Wang, L. Hu, M. K. McCuskey, R. S. McCuskey // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2004. – Vol. 287. – P. G757–G763.

107. Dikkers A. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC / A. Dikkers // *World J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16(47). – P. 5936–5945.
108. Donovan J. M. Influence of total lipid concentration, bile salt:lecithin ratio, and cholesterol content on inter-mixed micellar/vesicular (non-lecithin-associated) bile salt concentrations in model bile / J. M. Donovan, N. Timofeyeva, M. C. Carey // *J. Lipid Res.* – 1991. – Vol. 32(9). – P. 1501–1512.
109. Eckstein J. Computer simulations suggest a key role of membranous nanodomains in biliary lipid secretion / J. Eckstein, N. Berndt, H-G. Holzhütter // *PLoS Comput Biol.* – 2015. – Vol. 11(2): e1004033.
110. Esch T. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders / T. Esch, G. B. Srefano, G. L. Fricchione // *Neuroendocr. letters.* – 2002. – № 2. – P. 199–208.
111. Esteller A. Physiology of bile secretion / A. Esteller // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – № 37. – P. 5641–5649.
112. Faylon M. P. Effects of acute heat stress on lipid metabolism of bovine primary adipocytes / M. P. Faylon, L. H. Baumgard, R. P. Rhoads, D. M. Spurlock // *J. Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98(12). – P. 8732–8740.
113. Finkelstein D. M. Socioeconomic differences in adolescent stress: the role of psychological resources / D. M. Finkelstein // *J. Adolesc Health.* – 2007. – № 40(2). – P. 127–134.
114. Fuchs C. Bile acid-mediated control of liver triglycerides / C. Fuchs, T. Claudel, M. Trauner // *Semin Liver Dis.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 330–342.
115. Gautam A. Acute and Chronic Plasma Metabolomic and Liver Transcriptomic Stress Effects in a Mouse Model with Features of Post-Traumatic Stress Disorder / A. Gautam, P. D'Arpa, D. E. Donohue, S. Muhie, N. Chakraborty, B. T. Luke, D. Grapov, E. E. Carroll, J. L. Meyerhoff, R. Hammamieh, M. Jett // *Public Library of Science.* – 2015. – Vol. 10(1): e0117092.

116. Giudetti A. M. 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 / A. M. Giudetti, M. Testini, D. Vergara, P. Priore, F. Damiano, C. A. Gallelli, A. Romano, R. Villani, T. Cassano, L. Siculella, G. V. Gnoni, A. Moles, R. Coccurello, S. Gaetani // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33(1). – P. 1428–1439.
117. Goldberg I. J. Ins and outs modulating hepatic triglyceride and development of nonalcoholic fatty liver disease / I. J. Goldberg, H. N. Ginsberg // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – № 2. – P. 1343–1346.
118. Greenway C. V. Ultrasonic crystal measurement of blood volume changes in liver and spleen / C. V. Greenway, C. F. Rothe // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 262. – P. H201–H224.
119. Groen A. K. Lipid transport into bile and role in bile formation / A. K. Groen, R. P. Oude Elferink. // *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* – 2005. – Vol. 5(2). – P. 13–135.
120. Gruenewald T. Subjective social status moderates cortisol responses to social threat / T. Gruenewald, M. Kemeny, N. Aziz // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2006. – Vol. 20. – P. 410–419.
121. Guerreiro D. Post-traumatic stress. The mechanisms of trauma / D. Guerreiro, B. Brito, J. L. Barista, F. Galvao // *Acta Med. Port.* – 2007. – № 20. – P. 347–354.
122. Han J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity / J. Han, R. J. Kaufman // *J. Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57(8). – P. 1329–1338.
123. Hayashi H. Transport by vesicles of glycine- and taurineconjugated bile salts and taurothiocholate 3-sulfate: a comparison of human BSEP with rat Bsep / H. Hayashi, T. Takada, H. Suzuki, R. Onuki, A. F. Hofmann, Y. Sugiyama // *Biochim Biophys Acta.* – 2005. – Vol. 1738. – P. 54–62.

124. Hismiogulare A. A. Biliary lipid secretion / A. A. Hismiogulare, A. M. Bozdayi, K. Rahman // Turk J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 18(2). – P. 65–70.
125. Hofmann A. F. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. / A. F. Hofmann, L. R. Hagey // Cell Mol Life Sci. – 2008. – Vol. 65(16). – P. 2461–2483.
126. Hofmann A. F. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly / A. F. Hofmann // News Physiol. Sci. – 1999. – Vol. 14. – P. 24–29.
127. Hofmann A. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions / A. Hofmann // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 2584–2598.
128. Hşmioğullari A. A. Biliary lipid secretion / A. A. Hşmioğullari, A. M. Bozdayi, K. Rahma // Turk J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 18(2). – P. 65–70.
129. Huhman K. Social conflict models: Can they inform us about human psychopathology? / K. Huhman // Hormones and Behavior. – 2006. – Vol. 50. – P. 640–646.
130. Irwin S. The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation / S. Irwin, D. R. Bennett, L. C. Hendershot, M. SeEVERS, R. W. Houde // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1951. – Vol. 101. – № 2. – P. 132–143.
131. Jensen M. P. Effects of non-pharmacological pain treatments on brain states / M. P. Jensen, L. H. Sherlin, R. L. Askew, F. Fregni, G. Witkop, A. Gianas, S. Hakimian // Clinical Neurophysiology. – 2013. – Vol. 124. – P. 2016–2024.
132. Juza R. M. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians / R. M. Juza, E. M. Pauli // Clin Anat. – 2014. – Vol. 27 – № 5. – P. 764–769.

133. Kamal Habib E. Neuroendocrinology of stress / E. Kamal Habib, W. Philip Gold, P. George Chrousos // *Endocrinology and metabolism clinics*. – Sept. 2001. – Vol. 30. – №3. – P. 695–704.
134. Kasl S. V. Epidemiological contributions to the study of work stresses / Cooper, R. Payne // *Stress at work* – Chichester: Wiley. – 1978. – P. 3–48.
135. Kholmukhamedov A. Minocycline and doxycycline, but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock-resuscitation / A. Kholmukhamedov, C. Czerny, J. Hu, J. Schwartz, Z. Zhong, J. J. Lemasters // *Shock*. – 2014. – Vol. 42(3). – P. 256–263.
136. Klop B. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets / B. Klop, J. W. F. Elte, M. C. Cabezas // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5(4). – P. 1218–1240.
137. Kudryavtseva N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice / N. Kudryavtseva // *Aggressive Behavior*. – 1991. – Vol. 17 – № 5. – P. 285–291.
138. LaMorte W. W. Determinants of the selection of phosphatidylcholine molecular species for secretion into bile in the rat. / W. W. LaMorte, M. L. Booker, S. Kay // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28(3). – P. 631–637.
139. Li T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy / T. Li, J. Y. Chiang // *Pharmacol Rev*. – 2014. – Vol. 66. – № 4. – P. 948–983.
140. Li T. Bile acids as metabolic regulators / T. Li, J. Y. Chiang // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 2. – P. 159–165.
141. Linton K. J. Lipid flopping in the liver / K. J. Linton // *Biochem Soc Trans*. – 2015. – Vol. 43(5). – P. 1003–1010.
142. Liu Y. Z. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice / Y. Z. Liu, Ji-Kuai Chen, Yi Zhang, Xia Wang, Shen Qu, Chun-Lei Jiang // *BMC Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 14. – P. 106.
143. Luo L. Assessment of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury and liver disease in humans / L. Luo, J. Aubrecht, D. Li, R. L. Warner,

- K. J. Johnson, J. Kenny, J. L. Colangelo // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13(3):e0193824.
144. Ma H. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome / H. Ma, M.E. Patti // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28. – №4. – P. 573–583.
145. Maleszka A. The Diagnostic Usefulness of Serum Total Bile Acid Concentrations in the Early Phase of Acute Pancreatitis of Varied Etiologies / A. Maleszka, P. Dumnicka, A. Matuszyk, M. Pedziwiatr, M. Mazur-Laskowska, M. Sporek, P. Ceranowicz, R. Olszanecki, M. Kuzniewski, B. Kusnierz-Cabala // *Int J. Mol Sci.* – 2017. – 18(1):e106.
146. Mallat A. Hepatic stellate cells and intrahepatic modulation of portal pressure / A. Mallat // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – P. 416–419.
147. Manjunath C. N. Atherogenic dyslipidemia / C. N. Manjunath, J. R. Rawal, Paurus Mehelli Irani, K. Madhu // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17(6). – P. 969–976.
148. Marschall H. U. Conjugation of bile acids / H. U. Marschall, H. Matern, J. Sjovall // *Bile acids – Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research.* – Dordrecht. – 1995. – P. 13 – 22.
149. Martineau M. G. The Metabolic Profile of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Associated With Impaired Glucose Tolerance, Dyslipidemia, and Increased Fetal Growth / M. G. Martineau, C. Raker, P. H. Dixon // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38(2). – P. 243–248.
150. Matsubara T. Lithocholic acid disrupts phospholipid and sphingolipid homeostasis leading to cholestasis / T. Matsubara, N. Tanaka, A. D. Patterson, J.-Y. Cho, K. W. Krausz, F. J. Gonzalez // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53(4). – P. 1282–1293.
151. Mayer J. D. The Intelligence of emotional intelligence / J. D. Mayer, P. Salovey // *Intelligence.* – 1993. – Vol. 17. – № 4. – P. 433–442.

152. McCuskey R. S. Anatomy of efferent hepatic nerves. The anatomical record / R. S. McCuskey, A. Part // Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology. – 2004. – Vol. 280(1). – P. 821–826.
153. McCuskey R. S. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids / R. S. McCuskey // Liver. – 2000. – № 20. – P. 3–7.
154. Mingrone G. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation and quantification of individual human bile acids / G. Mingrone, A. V. Greco // J. Chromatogr. – 1980. – Vol. 183(3). – P. 277–286.
155. Morgan R. E. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development // R. E. Morgan, M. Trauner, C. J. van Staden, P. H. Lee, B. Ramachandran, M. Eschenberg, C. A. Afshari, C. W. Jr. Qualls, R. Lightfoot-Dunn, H. K. Hamadeh // Toxicol Sci. – 2010. – Vol. 118(2). – P. 485–500.
156. Morita Shin-ya Molecular Mechanisms for Biliary Phospholipid and Drug Efflux Mediated by ABCB4 and Bile Salts / Shin-ya Morita, Tomohiro Terada // Biomed Res Int. – 2014: e954781.
157. Nestel P. J. Changes in plasma triglyceride metabolism during withdrawal of bile / P. J. Nestel, S. M. Grundy // Metabolism. – 1976. – Vol. 25(11). – P. 1259–1268.
158. Nicolaou M. Canalicular ABC transporters and liver disease / M. Nicolaou, J. Andress, J. K. Zolnerciks, P. H. Dixon, C. Williamson, K. J. Linton // J. Pathol. – 2012. – Vol. 226(2). – P. 300–315.
159. Nicoll J. The delta opioid receptor 1 is expressed by proliferating bile ductules in rats with cholestasis: implications for the study of liver regeneration and malignant transformation of biliary epithelium / J. Nicoll, C. A. Axiotis, N. V. Bergasa // Med Hypotheses. – 2005. – Vol. 65. – P. 1099–1105.
160. Norlin M. Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids / M. Norlin, K. Wikvall // Curr Mol Med. – 2007. – Vol. 7(2). – P. 199–218.

161. O'Hara S. P. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease / S. P. O'Hara, J. H. Tabibian, P. L. Splinter, N. F. LaRusso // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 58(3). – P. 575–582.
162. Pengfei G. The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China / Pengfei Ge, Caixia Dong, Xiaolan Ren, Elisabete Weiderpass, Chouji Zhang, Haoqiang Fan, Jing Zhang, Yongrui Zhang, Jinen Xi // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(12). – e0144104.
163. Pierre J. F. Activation of bile acid signaling improves metabolic phenotypes in high-fat diet-induced obese mice / J. F. Pierre, K. B. Martinez, Ye. Honggang, A. Nadimpalli, T. C. Morton, J. Yang, Q. Wang, N. Patno, E. B. Chang, D. P. Yin // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2016. – Vol. 311(2). – P. 286–304.
164. Reynaert H. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension / H. Reynaert, M. Thompson, T. Thomas and A. Geerts // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 571–581.
165. Reznikov A. G. Modulation of Puberty Terms and Sexual Behavior of Rats after prenatal Exposure to Methyldopa, Phenibut, and Stress / A. G. Reznikov, A. A. Limareva // *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 27–35.
166. Richardson V. M. In vitro metabolism of thyroxine by rat and human hepatocytes / V. M. Richardson, S. S. Ferguson, Y. M. Sey, M. J. Devito // *Xenobiotica*. – 2014. – Vol. 44(5). – P. 391–403.
167. Sahlin S. Hepatic esterification rate of cholesterol and biliary lipids in human obesity / S. Sahlin, L. Granström, U. Gustafsson, S. Sahlin, L. Granström, U. Gustafsson, D. Stahlberg, L. Backman, K. Einarsson // *Journal of lipid research*. – 1994. – Vol. 35(3). – P. 484–490.
168. Scott K. A. Effects of Chronic Social Stress on Obesity / K. A. Scott, S. J. Melhorn, R. R. Sakai // *Curr Obes Rep*. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 16–25.

169. Shah V. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids / V. Shah, F. Haddad., G. Garcia-Cardena, J. A. Frangos, A. Mennone, R. J. Groszmann, W. C. Sessa // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 100. – № 11. – P. 2923–2930.
170. Silvennoinen R. Chronic intermittent psychological stress promotes macrophage reverse cholesterol transport by impairing bile acid absorption in mice / R. Silvennoinen, H. Quesada, I. Kareinen, J. Julve, L. Kaipiainen, H. Gylling, F. Blanco-Vaca, J. C. Escola-Gil, P. T. Kovanen, M. Lee-Rueckert // *Physiol Rep*. – 2015. – Vol. 3(5): e12402.
171. Sinclair J. G. Spinal vs. supraspinal actions of morphine on the rat tail-flick reflex / J. G. Sinclair, C. D. Main, G. F. Lo // *Pain*. – 1988. – Vol. 33. – № 3. – P. 357–362.
172. Sjöberg B. G. Studies on cholesterol and bile acid metabolism in relation to plasma lipoproteins / B. G. Sjöberg // Thesis for doctoral degree (Ph.D.). – Stockholm. – 2016. – ISBN 978-91-7676-299-8.
173. Skandalakis J. E. Hepatic surgical anatomy / J. E. Skandalakis, L. J. Skandalakis, P. N. Skandalakis, P. Mirilas // *Surgical Clinics of North America*. – 2004. – Vol. 84(2). – P. 413–435.
174. Sluis R. Conservation of the coding regions of the glycine N-acyltransferase gene further suggests that glycine conjugation is an essential detoxification pathway / R. Sluis, C. P. Badenhorst, E. Erasmus // *Gene*. – 2015. – Vol. 571(1). – P. 126–134.
175. Staels B. Bile acids and metabolic regulation: mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration / B. Staels, V. A. Fonseca // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32(2). – P. S237–S245.
176. Summers C. H. Social Interaction Over Time, Implications for Stress Responsiveness / C. H. Summers // *Integ. and Comp. Biol*. – 2002. – Vol. 42. – P. 591–599.

177. Tang D. M. Acute Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury From Bupropion and Doxycycline / D. M. Tang, C. Koh, W. S. Twaddell, E. C. von Rosenvinge, H. Han // *ACG Case Rep J.* – 2015 – Vol. 3(1) – P. 66–68.
178. Taoka H. Role of bile acids in the regulation of the metabolic pathways / H. Taoka, Y. Yokoyama, K. Morimoto, N. Kitamura, T. Tanigaki, Y. Takashina, K. Tsubota, M. Watanabe // *World J. Diabetes.* – 2016. – Vol. 7(13). – P. 260–270.
179. Tomer G. Disorders of bile formation and biliary transport / G. Tomer, B. L. Shneider // *Gastroenterol Clin.* – 2003. – № 32. – P. 839–855.
180. Trauner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism / M. Trauner, T. Claudel, P. Fickert, T. Moustafa, M. Wagner // *Dig Dis.* – 2010. – Vol. 28(1). – P. 220–224.
181. Vakil K. Biliary anatomy and embryology / K. Vakil, E. A. Pomfret // *The Surgical clinics of North America.* – 2008. – Vol. 88(6). – P. 1159–1174.
182. Wang D. Q. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease / D. Q. Wang, D. E. Cohen, M. C. Carey // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – Suppl: S406–11.
183. Wolkoff A. W. Bile acid regulation of hepatic physiology: I. Hepatocyte transport of bile acids / A. W. Wolkoff, D. E. Cohen // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284(2). – P. G175–179.
184. Wu M. K. Altered hepatic cholesterol metabolism compensates for disruption of phosphatidylcholine transfer protein in mice / M. K. Wu, D. E. Cohen // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology.* – 2005. – Vol. 289(3). – P. 456–461.
185. Yan L. Therapeutic Roles of Bile Acid Signaling in Chronic Liver Diseases / L. Yan, L. Lun-Gen // *J. Clin Transl Hepatol.* – 2018. – Vol. 6(4). – P. 425–430.

186. Yun-zi L. FoxO1 is a critical regulator of hepatocyte lipid deposition in chronic stress mice / L. Yun-zi, P. Wei, C. Ji-kuai, S. Wen-jun, Y. Wen-jie, W. Yun-xia, J. Chun-lei // *Peer J.* – 2019. – Vol. 7: e7668.
187. Zhang Qing-Qing Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy / Qing-Qing Zhang, Lun-Gen Lu // *J Clin Transl Hepatol.* – 2015. – Vol. 3(1). – P. 78–84.
188. Zhao C. Liver X receptor in cholesterol metabolism / C. Zhao, K. Dahlman-Wright // *Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 204. – P. 233–240.
189. Zhou H. Bile acids are nutrient signaling hormones / H. Zhou, P. B. Hylemon // *Steroids.* – 2014. – Vol. 86. – P. 62–68.
190. Zsembery A. Bile formation: a concerted action of membrane transporters in hepatocytes and cholangiocytes / A. Zsembery, T. Thalhammer, J. Graf // *News Physiol. Sci.* – 2000. – Vol. 15. – P. 6–11.