

ХАРАКТЕРИСТИКА СПІВВІДНОШЕННЯ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ЖОВЧІ ЩУРІВ ПРИ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОМУ ОЖИРІННІ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ НАНОКРИСТАЛІЧНИМ ДІОКСИДОМ ЦЕРІЮ

©М. М. Кондро¹, Б. М. Вервега¹, Т. В. Берегова², М. Я. Співак³

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка²

Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України³

РЕЗЮМЕ. Проблема ожиріння стає все актуальнішою, що пояснюється збільшенням частоти цього захворювання у зв'язку із надлишковим та незбалансованим харчуванням та зменшенням фізичної активності.

Мета дослідження – вивчити вплив нанокристалічного діоксиду церію на спектр жовчних кислот у жовчі щурів із змодельованим глутамат-індукованим ожирінням.

Матеріал і методи. За допомогою методу тонкошарової хроматографії вивчали спектр жовчних кислот у жовчі щурів із глутамат-індукованим ожирінням та за умови корекції даної патології нанокристалічним діоксидом церію. Розраховували і аналізували зміни коефіцієнтів кон'югації та гідроксилування жовчних кислот у півгодинних пробах жовчі, одержаних упродовж тригодинного експерименту.

Результати. У щурів із глутамат-індукованим ожирінням виявлено зменшення холерезу, зростання концентрації холевої кислоти, вірогідне зниження концентрації таурохолевої і глікохолевої кислот у всіх пробах жовчі. Введення щурам нанокристалічного діоксиду церію приводить до посилення холерезу, зниження концентрації холевої кислоти та вірогідного зростання вмісту глікохолевої кислоти. Нанокристалічний діоксид церію знижує концентрацію вільних жовчних кислот у жовчі, що призводить до збільшення коефіцієнта кон'югації щодо значень у групі тварин із глутамат-індукованим ожирінням. Коефіцієнт гідроксилування збільшується внаслідок зменшення концентрації дигідроксихоланових кислот у жовчі.

Висновок. У щурів із глутамат-індукованим ожирінням виявлено зменшення холерезу та дисбаланс між жовчними кислотами: підвищення концентрації холевої кислоти ($p < 0,05$), зниження таурохолевої ($p < 0,05$) та глікохолевої кислоти ($p < 0,05$), зниження концентрації сумарних таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої кислот ($p < 0,05$). Під впливом нанокристалічного діоксиду церію у щурів із глутамат-індукованим ожирінням посилюється холерез, знижується концентрація холевої кислоти, зростає вміст глікохолевої кислоти ($p < 0,05$), збільшується коефіцієнт кон'югації та коефіцієнт гідроксилування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глутамат-індуковане ожиріння; жовчні кислоти; нанокристалічний діоксид церію; коефіцієнт кон'югації; коефіцієнт гідроксилування.

Вступ. Жовчні кислоти є продуктом діяльності гепатоцитів. Вони утворюються із холестеролу та перебувають в жовчі у вигляді парних сполук із амінокислотами – таурином і глікоколем [1]. Жовчні кислоти – природні холеретики, відповідальні за так звану залежну від жовчних кислот секрецію жовчі [2, 3]. Крім того, підвищення їх внутрішньоклітинного вмісту призводить до некрозу чи апоптозу, що спричиняє холестатичне ураження печінки [4].

Відомо, що первинні (холева та хенодезоксихолева) жовчні кислоти синтезуються виключно в цитоплазмі гепатоцитів, а в подальшому екскретуються у жовч [5]. Вторинні жовчні кислоти утворюються в тонкій кишці з первинних холатів під дією кишкових бактерій [6, 7].

За фізіологічних умов спектр холатів у жовчі є стабільним, але він зазнає змін при порушеннях мікробіоти кишок, які супроводжують ожиріння [8, 9]. Зокрема проведені дослідження встановили дисбаланс жовчних кислот у плазмі та тканині печінки, що корелює зі збільшенням у кишечнику кількості бактерій роду *Blautia*, *Coprococcus*, *Intestinimonas*, *Lactococcus*, *Roseburia* та *Ruminococcus* [10].

Аналіз наукової літератури протягом останніх років свідчить про позитивний вплив пробіотиків на метаболізм ліпідів, зниження індексу маси тіла [11–13], проте даних щодо застосування пребіотиків та їх впливу на колоїдні властивості жовчі, а саме спектр жовчних кислот у жовчі, недостатньо.

Мета роботи – вивчення впливу нанокристалічного діоксиду церію на спектр жовчних кислот у жовчі щурів із змодельованим глутамат-індукованим ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на білих щурах-самцях, яких утримували у віваріях Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Київського національного університету імені Тараса Шевченка, з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001). Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 22.06.2020) та Навчаль-

но-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019) не виявили морально-етичних порушень при проведенні експериментальних досліджень.

Для дослідження впливу нанокристалічного діоксиду церію на спектр жовчних кислот у жовчі щурів із змодельованим глутамат-індукованим ожирінням на початку експерименту новонароджені щури були поділені на три репрезентативні групи. Щури I групи (контрольної) отримували стандартний корм «Purina rodent chow» (жир – 20,6 %, білок – 32,4 %, вуглеводи – 47 %) і воду *ad libitum*. Новонародженим щурам II групи моделювали глутамат-індуковане ожиріння (ГІО) шляхом підшкірного введення глутамату натрію у дозі 4 мг/г на 2, 4, 6, 8 і 10 день життя [13]. За даною методикою, введення глутамату натрію у великих дозах щурам у ранньому неонатальному періоді призводить до руйнування аркуатних ядер, у результаті чого у дорослих щурів розвивається ожиріння та інсулінорезистентність [14]. У щурів, яким вводили глутамат натрію, реєстрація маси тіла і споживання корму відбувалася раз на місяць, починаючи з першого місяця після народження.

Щурам III групи моделювали ГІО та проводили його корекцію пребіотиком нанокристалічним діоксидом церію (ГІО+НДЦ): починаючи з першого місяця життя щурам перорально вводили НДЦ (1 мг/кг), розчинений у воді об'ємом 0,29 мл/100 г. Експериментальні тварини отримували препарат за наступною схемою: два тижні введення, два тижні перерви і утримання на стандартному кормі впродовж наступних трьох місяців життя.

У кожної тварини наявність ожиріння визначали за Індексом Лі, що є відношенням кореня кубічного з маси тіла (г) до назоанальної довжини щура (см). Щурів, у яких значення індексу Лі було більшим за 0,300, класифікували як щурів з ожирінням, а щурів із значенням індексу Лі близьким або меншим 0,300 відносили до нормальних щурів. При цьому гіперфагія не розвивалась, так як щоденна кількість споживання корму не змінювалась. Одержані дані дозволяють зробити висновок, що глутамат-індуковане ожиріння не пов'язане з надмірним споживанням калорій, а є результатом метаболічного порушення.

Через 4 місяці у піддослідних тварин під уретановим наркозом (100 мг на 100 г маси тіла, внутрішньочеревинно) канюлювали загальну жовчну протоку після попередньо проведеної лапаротомії. Проводили забір жовчі (6 проб) з інтервалом кожні півгодини впродовж трьох годин дослідження. За одиницю, що характеризує секреторну функцію печінки, вважали об'ємну швидкість секреції жовчі, яку розраховували за об'ємом жовчі

(мкл), що секретувалася протягом 1 хв, по відношенню до 1 г печінки.

Оскільки інтенсивність секреції жовчі та її властивості визначають жовчні кислоти, у зібраних півгодинних пробах жовчі за допомогою тонкошарової хроматографії та денситометра ДО-1М у кожній пробі визначали концентрацію окремих вільних та кон'югованих жовчних кислот. За допомогою пластинок «Silufol» в жовчі щурів виявляли вільну холеву кислоту та її окремі тауро- і глікокон'югати (таурохолева кислота і глікохолева кислота). У суміші жовчних кислот виявлені три фракції дезоксихоланових кислот: таурохенодезоксихолеву і тауродезоксихолеву, глікохенодезоксихолеву і глікодезоксихолеву, хенодезоксихолеву і дезоксихолеву відповідно. Чутливість методу складала 0,25–0,35 мкг жовчної кислоти в пробі.

Важливими показниками, що характеризують біохімічні і фізіологічні процеси, які відбуваються при секреції жовчі, є коефіцієнти кон'югації і гідроксилування. У півгодинних пробах жовчі визначали коефіцієнт кон'югації за співвідношенням концентрацій кон'югованих (сума концентрацій таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот) до вільних жовчних кислот (сума концентрацій холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот), а коефіцієнт гідроксилування визначали за співвідношенням концентрацій тригідроксихоланових (сума концентрацій таурохолевої, глікохолевої та холевої кислот) до дигідроксихоланових жовчних кислот (сума концентрацій таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програмного пакету Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при нормальному розподілі встановлювали за t-критерієм Стьюдента (достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$)

Результати й обговорення. Виявлено, що об'ємна швидкість секреції жовчі у щурів контрольної групи становила $(1,18 \pm 0,02)$ мкл/г печінки•хв. У щурів із ГІО об'ємна швидкість секреції жовчі зменшувалась на 33,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Об'ємна швидкість секреції жовчі у щурів із ГІО за умов корекції НДЦ складала $(1,21 \pm 0,02)$ мкл/г печінки•хв.

У щурів із ГІО у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й і 6-й пробах концентрація таурохолевої кислоти зменшувалась на 10,3 % ($p < 0,05$), 15,1 % ($p < 0,05$), 15,2 %

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

($p < 0,05$), 14,9 % ($p < 0,05$), 10,6 % ($p < 0,05$) та 13,2 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем (табл. 1). Концентрація таурохолевої кислоти у щурів із ГІО за умов корекції НДЦ вірогідно знижувалася до контролю.

У щурів із ГІО концентрація сумарних таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот у перших трьох пробах експерименту не зазнавала статистично достовірних змін, а у 4-й, 5-й і 6-й пробах – зменшувалась на 19,1 % ($p < 0,05$), 27,3 % ($p < 0,05$) та 30,8 % ($p < 0,05$) відповідно, по-

рівняно з контролем. Концентрація сумарних таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот у щурів із ГІО за умов корекції НДЦ вірогідно знижувалася у 4 та 6-й пробах жовчі, порівняно з контрольними показниками.

Концентрація глікохолевої кислоти в жовчі тварин із ГІО у всіх пробах жовчі була меншою, порівняно з відповідною пробою в контрольній групі, на 30,9 % ($p < 0,05$), 31,3 % ($p < 0,05$), 34,8 % ($p < 0,05$), 32,7 % ($p < 0,05$), 32,9 % ($p < 0,05$) та 40,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Вплив нанокристалічного діоксиду церію на концентрацію жовчних кислот у жовчі щурів із глютамат-індукованим ожирінням ($M \pm m$)

Жовчні кислоти	Номер проби	Концентрація жовчних кислот у групах тварин, мг %		
		контрольна група, n=10	ГІО, n=10	ГІО + НДЦ, n=10
Таурохолева кислота	1	201,2±8,4	180,4±6,3*	185,6±4,8*
	2	200,3±6,8	170,1±8,6*	183,3±6,5*
	3	199,7±7,1	169,7±7,2*	178,7±8,1*
	4	198,5±8,6	168,9±5,2*	177,2±7,7*
	5	195,9±9,1	175,2±4,2*	174,3±6,4*
	6	193,8±7,0	168,2±4,2*	170,0±9,2*
Концентрація сумарних таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот	1	105,2±9,3	105,8±8,6	107,8±10,1
	2	108,3±9,5	112,6±9,5	105,8±6,9
	3	108,4±8,6	98,3±6,0	100,4±5,6
	4	103,9±7,5	84,1±5,6*	90,2±5,4*
	5	99,2±8,0	72,1±5,1*	82,3±8,8
	6	96,6±7,3	66,8±4,0*	78,6±5,2*/#
Глікохолева кислота	1	154,0±13,8	106,4±9,7*	128,5±6,5*/#
	2	153,8±11,9	105,6±8,8*	130,7±9,3*/#
	3	153,6±8,6	100,1±6,9*	125,8±8,4*/#
	4	149,7±10,0	100,8±7,1*	123,4±7,8*/#
	5	146,4±9,9	98,2±6,2*	120,6±9,8*/#
	6	140,3±10,3	83,7±7,1*	112,1±10,4*/#
Концентрація сумарних глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот	1	38,5±3,8	36,4±3,3	37,5±3,2
	2	37,5±3,7	37,6±3,5	36,3±2,8
	3	37,1±3,5	35,5±3,2	36,2±4,0
	4	35,9±2,9	33,6±3,4	33,5±2,4
	5	34,9±3,0	33,8±3,4	34,6±4,1
	6	33,3±2,8	31,2±3,4	32,3±2,9
Холева кислота	1	24,0±1,4	27,6±1,2*	26,2±2,2
	2	23,9±0,9	27,9±1,2*	25,9±3,1
	3	22,8±1,9	28,1±1,5*	24,8±2,3
	4	22,2±1,0	28,7±1,2*	24,9±2,8
	5	21,2±0,8	25,8±1,6*	23,4±3,4
	6	20,4±1,1	24,6±1,4*	23,0±1,8
Концентрація сумарних хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот	1	12,9±0,9	13,5±0,9	13,7±1,4
	2	12,9±0,8	12,8±0,8	13,0±1,3
	3	13,6±0,9	14,4±0,8	12,8±1,1
	4	13,5±1,0	14,5±0,9	12,6±1,2
	5	13,6±1,1	14,4±1,0	12,6±1,1
	6	13,0±0,9	14,0±0,8	12,4±0,8

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою щурів із ГІО.

Концентрація глікохолевої кислоти в жовчі щурів з ГІО та корекції НДЦ з 1-ї по 6-у проби експерименту вірогідно зростала на 20,8 % ($p < 0,05$), 23,8 % ($p < 0,05$), 25,7 % ($p < 0,05$), 22,4 % ($p < 0,05$), 22,8 % ($p < 0,05$) та 33,9 % ($p < 0,05$) відповідно до показників у групі щурів із ГІО. Проте концентрація глікохолевої кислоти у всіх пробах жовчі тварин цієї групи була вірогідно меншою, ніж у контрольній групі.

Концентрація сумарних глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот як у щурів із ГІО, так у щурів із ГІО за умов корекції НДЦ, не зазнавала статистично достовірних змін, порівняно з контролем.

У тварин із ГІО концентрація холевої кислоти, починаючи із 1-ї по 6-у проби експерименту, зростала, порівняно з контролем, на 15,0 % ($p < 0,05$), 16,7 % ($p < 0,05$), 23,2 % ($p < 0,05$), 29,3 % ($p < 0,05$), 21,7 % ($p < 0,05$) та 20,6 % ($p < 0,05$) відповідно. У щурів із ГІО за умов корекції НДЦ концентрація холевої кислоти в усіх пробах експерименту переважала контрольні показники, проте була меншою, порівняно з групою тварин із ГІО.

Не зазнавала статистично достовірних змін концентрація сумарних хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот у жовчі щурів із ГІО та у жовчі щурів із ГІО за умов корекції НДЦ, порівняно з показниками контрольної групи.

Одержані результати свідчать про те, що у щурів із ГІО зменшується холерез та суттєво змінюється спектр холатів у жовчі, а саме: вірогідно зро-

стає концентрація вільної жовчної кислоти (холевої кислоти) та вірогідно знижується концентрація таурохолевої і глікохолевої кислот у всіх пробах жовчі. Статистично достовірні зміни концентрації сумарних таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої кислот виявлено у 4-й, 5-й та 6-й пробах, порівняно з контролем. Дисбаланс вмісту основних жовчних кислот свідчить про дестабілізацію колоїдних властивостей жовчі. Після введення щурам пребіотика НДЦ спостерігається посилення холерезу, зниження концентрації холевої кислоти та вірогідне зростання вмісту глікохолевої кислоти, порівняно з показниками групи тварин із змодельованим ГІО.

Такі зміни концентрації компонентів жовчі призводять до зменшення коефіцієнта кон'югації (табл. 2). Якщо у щурів контрольної групи коефіцієнт кон'югації жовчних кислот знаходився в діапазоні 13,5–13,9, то у щурів із ГІО він коливався в межах 8,9–10,4. У щурів із ГІО після введення НДЦ коефіцієнт кон'югації упродовж експерименту коливався від 11,1 до 11,7.

Отже, зміни концентрації компонентів жовчі відображаються на величині коефіцієнта кон'югації, а саме збільшення частки вільних жовчних кислот призводить до зниження коефіцієнта кон'югації у пробах жовчі тварин із ГІО. Під впливом НДЦ коефіцієнт кон'югації збільшується за рахунок зниження концентрації вільних жовчних кислот, порівняно з показниками у пробах групи щурів із ГІО.

Таблиця 2. Зміни коефіцієнта кон'югації та концентрації жовчних кислот у жовчі щурів із глутамат-індукованим ожирінням та за умови корекції нанокристалічним діоксидом церію (M±m)

Групи тварин	Номер проби	Жовчні кислоти в мг %		Коефіцієнт кон'югації
		кон'юговані	вільні	
Контрольна група, n=10	1	498,9±8,8	36,9±1,2	13,5
	2	499,7±8,0	36,8±0,9	13,6
	3	498,8±7,0	36,4±1,4	13,7
	4	488,0±7,3	35,7±1,0	13,7
	5	477,4±7,5	34,8±1,0	13,7
	6	464,0±6,9	33,4±1,0	13,9
Група тварин із ГІО, n=10	1	429,0±7,0*	41,1±1,1*	10,4
	2	425,9±7,6*	40,7±1,0*	10,4
	3	403,6±5,4*	42,5±1,2*	9,5
	4	387,4±5,3**	43,2±1,1*	8,9
	5	379,3±4,4*	40,2±1,3*	9,4
	6	349,9±4,7**	38,6±1,1*	9,1
Група тварин із ГІО + НДЦ, n=10	1	459,4±6,2 [#]	39,9±1,8	11,5
	2	456,1±6,4 [#]	38,9±2,2	11,7
	3	441,1±6,5 [#]	37,6±1,7	11,7
	4	424,3±5,8 [#]	37,5±2,0 [#]	11,3
	5	411,8±7,3 ^{**#}	36,0±2,3	11,4
	6	393,0±6,9 ^{**#}	35,4±1,3	11,1

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з контролем; # – $p < 0,05$ порівняно з групою щурів із ГІО.

Як видно з таблиці 3, концентрація тригідроксихоланових жовчних кислот у жовчі щурів із ГІО була статистично достовірно меншою у всіх пробах експерименту, порівняно з контролем.

Вона зменшувалась на 17,1 % ($p < 0,05$), 19,6 % ($p < 0,05$), 20,8 % ($p < 0,05$), 19,4 % ($p < 0,05$), 17,7 % ($p < 0,05$) та 22,0 % ($p < 0,05$) з 1-ї по 6-у проби, відповідно.

Таблиця 3. Зміни коефіцієнта гідроксилювання та концентрації жовчних кислот у жовчі щурів із глутамат-індукованим ожирінням та за умови корекції нанокристалічним діоксидом церію ($M \pm m$)

Номер проби	Тригідроксихоланові жовчні кислоти	Дигідроксихоланові жовчні кислоти	Коефіцієнт гідроксилювання
Контрольна група, n=10			
1	379,2±7,9	156,6±4,7	2,4
2	378,0±6,5	158,7±4,7	2,4
3	376,1±5,9	159,1±4,3	2,4
4	370,4±6,5	153,3±3,8	2,4
5	363,5±6,6	147,7±4,0	2,5
6	354,5±6,1	142,9±3,7	2,5
Група тварин із ГІО, n=10			
1	314,4±5,7*	155,7±4,3	2,0
2	303,8±6,2*	163,0±4,6	1,9
3	297,9±5,2*	148,2±3,3*	2,0
4	298,4±4,5*	132,2±3,3*	2,3
5	299,2±4,0*	120,3±4,7*	2,5
6	276,5±4,2*	112,4±2,7*	2,5
Група тварин із ГІО + НДЦ, n=10			
1	340,3±4,5*/#	159,0±4,9	2,1
2	340,2±6,3*/#	155,1±3,7	2,2
3	330,7±6,2*/#	149,4±3,6	2,2
4	325,5±6,1*/#	136,3±3,0*	2,4
5	318,3±6,5*/#	129,5±4,7*	2,5
6	308,3±7,1*/#	123,3±3,0*/#	2,5

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно до контролю; # – $p < 0,05$ порівняно до групи щурів із ГІО.

Концентрація тригідроксихоланових жовчних кислот у жовчі щурів після введення НДЦ зростала на 8,2 % ($p < 0,05$), 12,0 % ($p < 0,05$), 11,0 % ($p < 0,05$), 9,0 % ($p < 0,05$), 6,4 % ($p < 0,05$) та 11,5 % ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групою щурів із ГІО без корекції. При цьому концентрація тригідроксихоланових жовчних кислот у жовчі не сягала рівня показників контрольної групи.

Концентрація дигідроксихоланових жовчних кислот у жовчі щурів із ГІО в перших двох пробах експерименту не зазнавала статистично достовірних змін, починаючи з 3-ї по 6-у пробу вона зменшувалась на 6,9 % ($p < 0,05$), 13,8 % ($p < 0,05$), 18,6 % ($p < 0,05$) та 21,3 % ($p < 0,05$), відповідно.

У щурів із ГІО за умови корекції НДЦ зміни концентрації дигідроксихоланових жовчних кислот у жовчі в перших трьох пробах не були статистично значущі, порівняно із контролем. В трьох останніх пробах концентрація дигідроксихоланових жовчних кислот була меншою за даний показник в контролі на 11,1 % ($p < 0,05$), 12,3 % ($p < 0,05$) та 13,7 % ($p < 0,05$). Слід зауважити, що у 6-й пробі концентрація дигідроксихоланових жовчних кис-

лот переважала на 9,7 % ($p < 0,05$) даний показник у групі щурів із ГІО без корекції.

Важливим показником функціонального стану печінки є співвідношення тригідрокси- та дигідроксихоланових кислот у жовчі, яке відображає інтенсивність процесів гідроксилювання в печінці. У щурів із ГІО коефіцієнт гідроксилювання знижувався в перших чотирьох пробах, а потім повертався до контрольних значень. У щурів після введення НДЦ коефіцієнт гідроксилювання жовчі в перших чотирьох пробах зростав і був вищим, порівняно з показниками у пробах групи щурів із ГІО без корекції, проте досягав контрольних лише у останніх трьох пробах. Таким чином, збільшення впродовж дослідження коефіцієнта гідроксилювання у щурів після введення НДЦ відбулось за рахунок зменшення концентрації дигідроксихоланових кислот у жовчі.

Отже, отримані нами результати досліджень жовчі щурів із ГІО свідчать, що пребіотик НДЦ, який застосовували з метою корекції даної патології, стимулює процеси кон'югації як з таурином, так і з гліцином, зменшує вміст вільних жовчних

кислот у секреті тварин та впливає на інтенсивність процесів гідроксилування в печінці.

За даними літератури, у щурів, яким моделювали ожиріння при дотриманні дієти з високим вмістом жиру, встановлено підвищення концентрації дезоксихолевої й тауродезоксихолевої кислоти у плазмі та тканині печінки [10]. Інші автори у щурів Zuker fatty із ожирінням виявили зниження кон'югованих жовчних кислот [16]. Однак ці дані є малоінформативними, оскільки вказані дослідники визначали вміст жовчних кислот у різних середовищах. Використання нами методу тонкошарової хроматографії дозволяє розділити концентрацію гліко- і таурохолати, триглідрокси- та диглідроксихоланові жовчні кислоти в жовчі та порівняти зміни їх концентрацій, а отже зробити

більш обґрунтовані висновки щодо впливу НДЦ на холерез.

Висновки. 1. У щурів із глутамат-індукованим ожирінням виявлено зменшення холерезу та дисбаланс між основними жовчними кислотами: підвищення концентрації холевої кислоти ($p < 0,05$), зниження таурохолевої ($p < 0,05$) та глікохолевої кислот ($p < 0,05$), зниження концентрації сумарних таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої кислот ($p < 0,05$).

2. Під впливом нанокристалічного діоксиду церію у щурів із глутамат-індукованим ожирінням посилюється холерез, знижується концентрація холевої кислоти, зростає вміст глікохолевої кислоти ($p < 0,05$), збільшуються коефіцієнт кон'югації та коефіцієнт гідроксилування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Di Ciaula A. Bile acid physiology / A. Di Ciaula, G. Garruti, R. Lunardi [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2017. – Vol. 16, Suppl. 1: S3-105. – P. S4-S14. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>.
2. Klaassen C. D. Comparison of the choleric properties of bile acids / C. D. Klaassen // *European journal of pharmacology*. – 1973. – Vol. 23 (3). – P. 270-275. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(73\)90094-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(73)90094-0).
3. Ishikawa S. Nihon yakurigaku zasshi / S. Ishikawa, A. Iizuka, S. Yanaura // *Folia pharmacologica Japonica*. – 1980. – Vol. 76 (1). – P. 25-32.
4. Woolbright B. L. Measuring apoptosis and necrosis in cholestatic liver injury / B. L. Woolbright, H. Jaeschke // *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. – 2019. – Vol. 1981. – P. 133-147. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9420-5_9.
5. Hofmann A. F. (1999). The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease / A. F. Hofmann // *Archives of internal medicine*. – 1999. – Vol. 159 (22). – P. 2647-2658. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2647>.
6. Johnson C. N. Administration of a postbiotic causes immunomodulatory responses in broiler gut and reduces disease pathogenesis following challenge / C. N. Johnson, M. H. Kogut, K. Genovese, H. He, S. Kazemi, R. J. Arsenault // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7(8). – P. 268. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080268>.
7. Guzior D. V. Review: microbial transformations of human bile acids / D. V. Guzior, R. A. Quinn // *Microbiome*. – 2021. – Vol. 9(1). – P. 140. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01101-1>.
8. Geng J. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. / J. Geng, Q. Ni, W. Sun, L. Li, X. Feng // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 147. – P. 112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>.
9. Kobyliak N. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis. / N. Kobyliak, L. Abenavoli, G. Pavlenko, Y. Komisarlenko // *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. – 2020. – Vol. 16 (8). – P. 654-661. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886>.
10. Lin H. Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model / H. Lin, Y. An, H. Tang, Y. Wang // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2019. – Vol. 67(13). – P. 3624-3632. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00249>.
11. Savcheniuk O. A. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention / O. A. Savcheniuk, O. V. Virchenko, T. M. Falalyeyeva, T. V. Beregova, L. P. Babenko, L. M. Lazarenko, O. M. Demchenko, R. V. Bubnov, M. Y. Spivak // *The EPMA journal*. – 2014. – Vol. 5(2). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-5-2>.
12. Pontes K. S. da S. Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. S. da S. Pontes, M. R. Guedes, M. R. da Cunha, S. S. Mattos, M. I. Barreto Silva, M. F. Neves, B. C. A. A. Marques, M. R. S. T. Klein // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2021. – Vol. 40(8). – P. 4915-4931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>.
13. Savcheniuk O. Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced obesity / O. Savcheniuk, N. Kobyliak, M., Kondro, O. Virchenko, T. Falalyeyeva, T. Beregova // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2014. – Vol. 14 (247). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-247>.
14. Jais A. Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus / A. Jais, J. C. Brüning // *Endocrine reviews*. – 2022. – Vol. 43(2). – P. 314-328. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab025>.
15. Спосіб підготовки проб біоридин для визначення вмісту речовин ліпідної природи: пат. 99031324 Україна: МБН А61В5/14 / С. П. Весельський, П. С. Лященко, С. І. Костенко, З. А. Горенко, Л. Ф. Куровська. – № 33564А; заяв. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. – 2 с.

16. Pelantová H. Metabolomic Study of aging in fa/fa rats: multiplatform urine and serum analysis. / H. Pelantová, P. Tomášová, B. Šedivá, B. Neprašová, L. Mráziková,

J. Kuneš, B. Železná, L. Maletínská, M. Kuzma // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13(4). – P. 552. <https://doi.org/10.3390/metabo13040552>.

REFERENCES

1. Di Ciaula, A., Garruti, G., Lunardi Baccetto, R., Molina-Molina, E., Bonfrate, L., Wang, D.Q., & Portincasa, P. (2017). Bile acid physiology. *Annals of hepatology*, 16 (Suppl. 1: s3-105), s4–s14. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>.
2. Klaassen, C.D. (1973). Comparison of the choleric properties of bile acids. *European journal of pharmacology*, 23(3), 270–275. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(73\)90094-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(73)90094-0).
3. Ishikawa, S., Iizuka, A., & Yanaura, S. (1980). Nihon yakurigaku zasshi. *Folia pharmacologica Japonica*, 76(1), 25–32.
4. Woolbright, B.L., & Jaeschke, H. (2019). Measuring apoptosis and necrosis in cholestatic liver injury. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1981, 133–147. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9420-5_9.
5. Hofmann, A.F. (1999). The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Archives of internal medicine*, 159(22), 2647–2658. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2647>.
6. Johnson, C.N., Kogut, M.H., Genovese, K., He, H., Kazemi, S., & Arsenault, R.J. (2019). Administration of a postbiotic causes immunomodulatory responses in broiler gut and reduces disease pathogenesis following challenge. *Microorganisms*, 7(8), 268. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080268>.
7. Guziar, D.V., & Quinn, R.A. (2021). Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome*, 9(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01101-1>.
8. Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., & Feng, X. (2022). The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 147, 112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>.
9. Kobylak, N., Abenavoli, L., Pavlenko, G., & Komisaruk, Y. (2020). Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 16(8), 654–661. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886>.
10. Lin, H., An, Y., Tang, H., & Wang, Y. (2019). Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(13), 3624–3632. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00249>.

jafc.9b00249.

11. Savcheniuk, O.A., Virchenko, O.V., Falalyeyeva, T.M., Beregova, T.V., Babenko, L.P., Lazarenko, L.M., Demchenko, O.M., Bubnov, R.V., & Spivak, M.Y. (2014). The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. *The EPMA journal*, 5(2), 1–17. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-5-2>.

12. Pontes, K.S.D.S., Guedes, M.R., Cunha, M.R.D., Matos, S.S., Barreto Silva, M.I., Neves, M.F., Marques, B.C.A.A., & Klein, M.R.S.T. (2021). Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(8), 4915–4931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>.

13. Savcheniuk, O., Kobylak, N., Kondro, M., Virchenko, O., Falalyeyeva, T., & Beregova, T. (2014). Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced obesity. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 247. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-247>.

14. Jais, A., & Brüning, J.C. (2022). Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 43(2), 314–328. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab025>.

15. Vesel's'kyi, S.P., Liaschenko P.S., Kostenko S.I., Horenko Z.A., Kurovs'ka L.F. (1999). Pat. 99031324 Ukraina, MBN A61B5/14. Sposib pidhotovky prob bioridyn dlia vyznachennia vmistu rehovyn lipidnoi pryrody [The method of preparing biofluid samples for determining the content of substances of a lipid nature]. № 33564A; zaiav. 05.10.1999; opubl. 15.02.2001; Biul. № 1. [in Ukrainian].

16. Pelantová, H., Tomášová, P., Šedivá, B., Neprašová, B., Mráziková, L., Kuneš, J., Železná, B., Maletínská, L., & Kuzma, M. (2023). Metabolomic study of aging in fa/fa rats: multiplatform urine and serum analysis. *Metabolites*, 13(4), 552. <https://doi.org/10.3390/metabo13040552>.

CHARACTERISTICS OF BILE ACID COMPOSITION IN THE BILE OF RATS WITH MONOSODIUM GLUTAMATE-INDUCED OBESITY UNDER CONDITIONS OF CORRECTION WITH NANOCRYSTALLINE CERIUM DIOXIDE

©M. M. Kondro¹, B. M. Verveha¹, T. V. Beregova², M. Ya. Spivak³

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹

Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine»

at Taras Shevchenko National University of Kyiv²

D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology National Academy of Sciences of Ukraine³

SUMMARY. The problem of obesity is becoming more and more urgent, which is explained by the increase in the frequency of this disease in connection with excessive and unbalanced nutrition, and a decrease in physical activity.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

The aim – to study the effect of nanocrystalline cerium dioxide on the spectrum of bile acids in the bile of rats with simulated glutamate-induced obesity.

Material and Methods. The spectrum of bile acids in the bile of rats with glutamate-induced obesity and under the condition of correction of this pathology with nanocrystalline cerium dioxide was studied using the thin-layer chromatography method. Changes in the conjugation and hydroxylation coefficients of bile acids in half-hourly bile samples obtained during the three-hour experiment were calculated and analyzed.

Results. In rats with monosodium glutamate-induced obesity, a decrease in choleresis, an increase in the concentration of cholic acid, and a probable decrease in the concentration of taurocholic and glycocholic acids were found in all bile samples. The administration of nanocrystalline cerium dioxide to rats leads to increased choleresis, a decrease in the concentration of cholic acid, and a probable increase in the content of glycocholic acid. Nanocrystalline cerium dioxide reduces the concentration of free bile acids in bile, which leads to an increase in the conjugation coefficient relative to the values in a group of animals with glutamate-induced obesity. The hydroxylation coefficient increases due to a decrease in the concentration of dihydroxycholic acids in bile.

Conclusions. In rats with monosodium glutamate-induced obesity, a decrease in choleresis and an imbalance between the bile acids were found: an increase in the concentration of cholic acid ($p<0.05$), a decrease in taurocholic acid ($p<0.05$) and glycocholic acid ($p<0.05$), a decrease in concentration of total taurochenodeoxycholic and taurodeoxycholic acids ($p<0.05$). Under the influence of nanocrystalline cerium dioxide in rats with glutamate-induced obesity, choleresis increases, the concentration of cholic acid decreases, the content of glycocholic acid increases ($p<0.05$), the conjugation coefficient and the hydroxylation coefficient increase.

KEY WORDS: Monosodium glutamate-induced obesity; bile acids; nanocrystalline cerium dioxide; conjugation index; hydroxylation index.

Отримано 04.05.2024

Електронна адреса для листування: marianakondro@gmail.com