

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра фізіології людини та тварин

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: «Поведінкова активність щурів і стан товстої кишки на тлі
гідразинового гепатиту»

«Behavioral activity of rats and the condition of the colon on the background of hydrazine
hepatitis»

Виконала: студентка заочної форми
навчання

Спеціальність 091

ОП Біологія

Шумей Анна Дмитрівна

Науковий керівник:

кандидат біологічних наук, доцент

Гладкій Тетяна Володимирівна

Рецензент:

кандидат біологічних наук, доцент

Гудзенко Тетяна Василівна

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ _____ від « ____ » _____ р.

Захищено на засіданні ЕК № 1

Протокол № _____ від « ____ » _____ р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

(підпис)

Макаренко О.А.
(прізвище та ініціали)

(підпис)

Філіпова Т.О.
(прізвище та ініціали)

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Проводили експериментальні дослідження по моделюванню хронічного токсичного гепатиту, шляхом введення гідразин сульфату в дозі 50 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 3-х місяців. Досліджували емоційну та рухову активність щурів на тлі сформованого токсичного гепатиту; маркери стану печінки, такі як аланінамінотрансфераза, лужна фосфатаза, білірубін, а також показники, що можуть побічно свідчити про активність патогенної та умовно-патогенної мікробіоти в слизовій оболонці товстої кишки (уреаза та лізоцим).

Встановлено: на тлі підвищення рівня печінкових маркерів запалення зросли показники, які свідчать про активність патогенної та умовно-патогенної мікробіоти слизової оболонки товстої кишки, при цьому токсичні продукти діяльності цієї мікробіоти, поступають в кров'яне русло і, досягаючи центральної нервової системи, впливають на поведінкову активність тварин.

Наведені результати поведінки тварин, за умови експериментально змодельованого хронічного гідразинового гепатиту.

Ключові слова: поведінка, щури, хронічний токсичний гепатит, товста кишка, сироватка крові.

ANNOTATION

Conducted experimental studies to simulate chronic toxic hepatitis by administering hydrazine sulfate at a dose of 50 mg / kg 2 times a week for 3 months. The emotional and motor activity of rats on the background of the formed toxic hepatitis was studied; markers of the liver, such as alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin, as well as indicators that may indirectly indicate the activity of pathogenic and opportunistic microbiota in the mucous membrane of the colon (urease and lysozyme).

It is established: at increase of level of level of liver marks the management promotes growth of indicators testifying to activity of pathogenic and opportunistic microbiotic mucous membrane of a fat cat, thus toxic products of activity of this microbiotics operating in rural movement, reaching the central nervous system, on the contrary behavioral activity. animals.

The results of animal behavior under the condition of experimentally simulated chronic hydrazine hepatitis are presented.

Key words: behavior, rats, chronic toxic hepatitis, colon, blood serum.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Характеристика токсичного гепатиту	8
1.2. Значення печінки та показники, які характеризують її стан.....	11
1.3. Печінкова недостатність при хронічному токсичному гепатиті	15
1.4. Вплив хронічного гепатиту на мікробіоту шлунково-кишкового тракту.....	17
1.5. Показники запалення та дисбіозу шлунково-кишкового тракту.....	19
1.6. Вплив кишкової мікробіоти на поведінку тварин.....	22
1.7. Вплив хронічного гепатиту на ЦНС	23
1.8. Методи досліджень поведінкової активності щурів	25
2. МІСЦЕ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	28
2.1. Метод тестування тварин у “Відкритому полі”	29
2.2. Методика визначення активності еластази.....	30
2.3. Методика визначення активності лізоциму	31
2.4. Методика визначення активності уреазы.....	32
2.5. Методика визначення лужної фосфатази.....	33
2.6. Визначення активності аланінамінотрансферази.....	34
2.7. Визначення білірубіну.....	35
2.8. Статистична обробка даних.....	36
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	38
3.1. Поведінкова активність щурів на тлі гепатиту у тесті «відкрите поле».....	38
3.2. Показники сироватки крові у щурів на тлі сформованого токсичного гепатиту	41
3.3. Біохімічні показники стану печінки на тлі сформованого гепатиту.....	43
3.4. Показники стану слизової оболонки товстої кишки на тлі сформованого гепатиту	45
УЗАГАЛЬНЕННЯ	48

ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	52
ДОДАТКИ	60

ПРИЙНЯТІ СКОРОЧЕННЯ ТА АБРЕВІАТУРИ

АЛТ (АлАТ) – аланінамінотрансфераза

АСТ (АсАТ) – аспартатамінотрансфераза

ЛФ – лужна фосфатаза

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Проблема хронічних захворювань печінки на теперішній час є однією з найбільш важливих у сучасній гастроентерології, вона має загальномедичне і соціальне значення. Захворюваннями печінки страждає 15-30% людства і це лише та частина, яка звертається за медичною допомогою. Спектр захворювань печінки дуже широкий – це різні варіанти хронічних гепатитів і, у кінцевому рахунку, нерідко цироз печінки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на кінець 2015 року з хронічним гепатитом жили приблизно 325 млн. людей. В Україні хвороби органів травлення посідають третє місце у структурі загальної захворюваності і за останні роки підвищились на 22,8%. Найвищі темпи зростання (майже у 2 рази) – хронічного гепатиту [Шматова, 2014; Шилкіна та ін., 2018].

А виходячи з даних сучасної медичної статистики, за останні роки суттєво зросла частота захворювань печінки токсичного генезу, а саме хронічного токсичного гепатиту, серед загальної захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи, це обумовлено прогресуванням забруднення довкілля токсичними речовинами (ксенобіотиками). До ксенобіотиків, що надходять в процесі життєдіяльності до організму людини і тварини, і здатних зумовлювати ураження печінки, відносяться промислові отрути, пестициди, канцерогени, хімічна продукція побутового призначення. Значну негативну роль у формуванні токсичних та токсико-алергічних уражень печінки грає також надмірно поширене, та нерідко безконтрольне вживання медикаментів, які за хімічною структурою також є ксенобіотиками [Архій та ін., 2006; Косарев и др., 2009; Шилкіна та ін., 2018; Asrani et al., 2019].

Тож розповсюдження токсичного гепатиту є соціально-значущою проблемою. За свідченнями літературних даних, для її вивчення використовували безліч методів експериментального моделювання різних форм гепатиту з використанням ушкоджуючих факторів, що мають різноманітні механізми токсичного ушкодження печінки. Порушення функції

печінки можуть супроводжуватись розвитком енцефалопатій [Полунина и др., 2006; Дем'яненко, 2017; Kuo et al., 2008].

Відомо, що комунікація між кишковою мікробіотою, мозком та поведінкою здійснюється за допомогою периферичних нервових закінчень та імунних молекул крові [Bercik et al, 2011]. Численна кількість досліджень свідчить, що мікробіота товстої кишки, при хронічних ураженнях печінки, зазнає дисбіотичних змін, при цьому, модель ураження печінки з використанням гідразину і причинно-наслідковий вплив на стан товстої кишки та поведінку тварин вивчений недостатньо, зокрема зв'язок змін стану товстої кишки з перебігом токсичного гепатиту досліджений вперше.

Метою роботи було: прослідити причинно-наслідкові зв'язки між поведінкою щурів та станом печінки і товстої кишки за експериментально змодельованого хронічного токсичного гепатиту після застосування гідразину.

Для досягнення мети перед нами були поставлені наступні задачі:

- дослідити емоційну та рухову активності щурів внаслідок систематичного введення гідразину;
- визначити зміни біохімічних показників крові дослідних щурів на тлі сформованого гідразинового гепатиту;
- виявити показники стану печінки за умов токсичного гепатиту;
- дослідити показники, які характеризують стан товстої кишки після формування токсичного гепатиту.

Об'єкт дослідження: вплив токсичного гепатиту на шлунково-кишковий тракт і поведінкову активність щурів.

Предмет дослідження: показники товстої кишки, біохімічні показники крові та поведінкова активність щурів на тлі хронічного гепатиту.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Розповсюдження токсичного гепатиту - це соціально-значуща проблема. Причиною зростання темпів розповсюдження є прогресування забруднення довкілля токсичними речовинами, такими як промислові отрути, пестициди, канцерогени, хімічна продукція побутового призначення та надмірно поширене, та нерідко безконтрольне вживання медикаментів [Дем'яненко, 2017].

Для проведення досліджень у цьому напрямку – модель токсичного гепатиту відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення гідразин сульфату в дозі 50 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 3-х місяців

Дослідження були проведені на кафедрі фізіології людини та тварин Одеського національного університету імені І.І. Мечникова у 2019-2020 рр. Відбирали 20 білих лабораторних щурів стадного розведення, які були розподілені на 2 групи: контрольну – 10 особи, та 10 особин групи у якій моделювали токсичний гепатит. По 5 самиць та 5 самців в кожній групі.

Досліджували поведінкову активність, стан товстої кишки та печінки і деякі біохімічні показники крові у щурів при експериментально змодельованому гідразиновому гепатиті. Тест «відкрите поле» проводили на третьому місяці дослідження.

У тесті «відкрите поле» досліджували поведінку тварин по таким критеріям:

- рухова активність: кількість стійок, зупинок та пересічених квадратів;
- пізнавальна діяльність: кількість зазирань у нірки;
- емоційна активність: грумінг, дефекація та уреакція.

В результаті дослідження встановили зміну рівня показників поведінки гепатитної групи у порівнянні з контрольною, а саме: у групи щурів зі змодельованим гепатитом кількість пересічених квадратів нижча на 61,8 %, стійок – на 58,4 %, актів грумінгу – на 53,8 %, нірок – на 74,3 %. Кількість зупинок збільшилась на 75 %, Що свідчить про зниження рівня

горизонтальної і вертикальної активності, зниження рівня пізнавальної активності та зниження такого фактору емоційної активності, як грумінгу.

Натомість спостерігали значне підвищення рівня тривожності у щурів за показниками дефекації та уреазії. Рівень дефекації збільшений у порівнянні з контрольною групою на 65,2 %, а уреазії – на 37,5 %.

Враховуючи отримані результати експерименту «відкрите поле», можна припустити, що зміни поведінки у групи щурів з експериментально змодельованим гепатитом відбулись в результаті систематичного внутрішньочеревного введення гідразин сульфату та досягнення хронічного токсинного гепатиту.

Досліджуючи біохімічні показники крові, визначали рівень таких «печінкових маркерів» як АЛТ, ЛФ та білірубін. Моделювання гідразинового гепатиту призвело до підвищення активності аланінамінотрансферази в сировотці крові на 25,5 %, лужної фосфатази на 79,8 %, та вмісту білірубину на 16,3 % в порівнянні з інтактною групою.

Маркери біохімічних показників сироватки крові щурів вказали на ймовірність ураження з боку печінки характерні при гепатиті. Встановили порушення цілісності гепатоцитів та вказали на виникнення ушкоджень клітин печінки різного походження.

В тканинах печінки, встановлено підвищення маркерів запалення: еластази на 28,2 %, лужної фосфатази на 24,1 %.

В слизовій оболонці товстої кишки, за умов розвитку хронічного токсичного гепатиту встановили суттєве підвищення рівня уреазини, а саме на 176,7 %, що побічно свідчить про зростання рівня патогенної та умовно-патогенної мікробіоти слизової оболонки товстої кишки, на тлі зниження неспецифічного антимікробного фактору — лізоциму, на 38,1 %.

При хронічному токсичному гепатиті, в товстій кишці, нормальні процеси бродіння замінюються процесами гниття, в результаті чого велика кількість токсичних речовин (аміак, путресцин, кадаверин, індол, скатол, меркаптани, коротколанцюгові жирні кислоти, фенол) не знешкоджується і

проникає через воротну вену в велике коло кровообігу, викликаючи важку інтоксикацію. В результаті уражається ЦНС [Зайко та ін., 2017].

Значне підвищення рівня уреазу у слизовій оболонці товстої кишки, зниження рівня неспецифічного антимікробного фактору — лізоциму підтверджує, що печінка не в змозі виконувати детоксикаційну функцію.

І як наслідок токсини по кров'яному руслі розповсюджуються у інші органи та тканини, в тому числі в головний мозок [Левченко, 2011]. Підвищення концентрації токсичних продуктів у головному мозку чинить вплив на ЦНС та як наслідок на поведінку. Виходячи з цих даних можна припустити наявність зв'язку між змінами поведінки тварин та змінами стану товстої кишки.

При дослідженні активності еластази, було помічено її збільшення у особин з гепатитом порівняно з інтактними особинами на 23,6 %, що означає підвищення рівня запалення.

При запаленні, як результат імунної відповіді, синтезуються цитокіни – це велика кількість різноманітних біологічно активних молекул білкової природи. Встановлено, що імунна та нейрон-гуморальна ендокринна системи працюють як єдиний структурно-функціональний блок. Доведена можливість проникнення різних цитокінів через гемато-енцефалічний бар'єр в тканини головного мозку. Доведено, що дія цитокінів на ЦНС призводить до зміни всього комплексу поведінкових реакцій [Симбирцев, 2004; Іонов та ін., 2017].

З цього можна вивести, що і периферійні нервові закінчення і імунні молекули в крові, що передають сигнали, можуть сприяти комунікації між кишечником і мозком. Саме ці процеси могли і спричинити зміну поведінки щурів.

В результаті експерименту спостерігали зміни показників стану товстої кишки, печінки та паралельно з цим зміну поведінкової активності піддослідних щурів, що дає можливість стверджувати наявність взаємозв'язку цих змін та причину їх появи з розвитком гепатиту.

ВИСНОВКИ

1. В сироватці крові щурів на тлі сформованого токсичного гепатиту підвищилась активність аланінамінотрансферази на 22,5 %, лужної фосфатази на 79,8 %, збільшився вміст білірубину на 16,3 %.

2. З розвитком хронічного токсичного гепатиту, в результаті досліджень гомогенатів печінки, спостерігали підвищення маркерів запалення: еластази на 28,2 %, лужної фосфатази на 24,1 %.

3. В слизовій оболонці товстої кишки, за умов розвитку хронічного токсичного гепатиту фіксували суттєве підвищення рівня уреазу а саме на 176,7 %, що побічно свідчить про зростання активності патогенної та умовно патогенної мікробіоти слизової оболонки товстої кишки, на тлі зниження рівня неспецифічного антимікробного фактору — лізоциму, на 38,1 %, та спостерігали підвищення рівня еластази – маркера запалення, на 23,6 %.

4. Формування хронічного токсичного гепатиту шляхом введення в організм білих щурів сірчаноокислого гідразину супроводжувалося зміною орієнтовно-поведінкової та емоційної активності тварин.

Рухова горизонтальна і вертикальна активність зменшилась на 61,8 % та 58,4 % відповідно, зупинки стали частішими на 75 %. Пізнавальна активність знизилась на 74,3 %. Кількість актів грумінгу зменшилась на 53,8%. Емоційна активність проявилась збільшенням кількості болюсів на 65,2 % та уреазі – на 37,5 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авакян А. Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности / А. Х. Авакян // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53. – N1 – С. 70–73.
2. Архій Е. Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / Е. Й. Архій, О. М. Паш // Биологическая терапия. – 2006. – № 2. – С. 11–16.
3. Береза Н. Н. Проблемы дисбактериоза кишечника и его коррекции / Н. Н. Береза // Гастроэнтерология. – 2000. – Вып. 31. – С. 432–435.
4. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости / Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.
5. Биохимия: Учебник / Под. ред. Е. С. Северина. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 – 784с.
6. Ветеринарна клінічна біохімія / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; За ред. В. І. Левченка і В. Л. Галяса. – Біла Церква, 2002. – 400 с.
7. Вивчення орієнтовно-дослідницької активності шурів при введенні настоянки трави кануферу (*pyrethrum majus*) / У. І. Тесарівська, С. Я. Мартиник // Науково-технічний бюлетень - 2015. - Вип. 16, № 1. - С. 114-119.
8. Влізло В. В. Довідник: Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В Влізло, Р. С. Федорук, І. А. Макар. – Львів, 2004. – 399 с.
9. Гонський Я. І. Біохімія людини: Підручник. / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
10. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие / А. М. Горячковский. – Изд. 3-е вып. и доп. – Одеса: Екологія, 2005. – 616 с.

11. Грабовська С. В. Нейрофізіологічні реакції на дію низьких доз хлорпірифосу у щурів і їх потомства : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.13 : захищена 06.12.2018 / С. В. Грабовська ; нац. ун-т ім. Івана Франка. - Львів, 2018. – 132с.

12. Грищенко В. А. Біохімічні показники сироватки крові при медикаментозному гепатиті щурів та їх зміни за різних способів корекції / В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Наук. вісник Львівського національного ун-ту вет. мед. та біотехнологій ім. С. З. Гжицького – 2007. – Т. 9, № 3 (34). – С. 54–57.

13. Громашевська Л. Л. Биохимические исследования при гепатитах В и С / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 1. – С.46–64.

14. Демьяненко С. А. Влияние дисбиоза на состояние слизистой оболочки полости рта у крыс, вызванного введением линкомицина / С. А. Демьяненко, Н. В. Марченко, В. Н. Кириченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – № 7(2). – С. 35–39.

15. Диксон М. Ферменты / М. Диксон, Э. Учеб. – В 3-х т. – Пер. с англ. – Т.1-2. – М.: Мир, 1982. – 808 с

16. Ершова И. Б. Особенности кишечного микробиоценоза при вирусных гепатитах и возможности его коррекции / И. Б. Ершова // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2. – С. 7–11.

17. Жуленко В. Л. Токсикология: учебник для студентов высших учебных заведений / В. Н. Жуленко, Г. А. Таланов, Л. А. Смирнова // М. : Колос. – 2010. – 351 с.

18. Золтан Н. І. Морфологічні зміни печінки щурів при експериментально змодельованій хронічній печінковій недостатності / Н. І. Золтан, Я. К. Сердюков // Біологія тварин. – 2012, т. 14, № 1–2. – С. 334 – 340.

19. Іонов І.А. Сучасна імунологія (курс лекцій) / Іонов І.А., Комісова Т.Є., Сукач О.М., Катеринич О.О. – Харків: ЧП Петров В.В., 2017. – С. 107.

20. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) / А. В. Калуев. – Киев: Энигма, 1998. – 96 с.
21. Кишкун А. А., Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 800 с.
22. Ковалева К.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологической практике / К.А. Ковалева // Русский медицинский журнал. –2008. – Т. 10, № 2. – С. 76-80.
23. Кононський О. І. Біохімія тварин: підручник / О. І. Кононський. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К. : Вища школа, 2006. – 454 с.
24. Конопатов Ю. В. Биохимия животных / Ю. В Конопатов, С. В. Васильева // Учебное пособие. 1-е изд. «Лань», 2015. – 384 с.
25. Копильчук Г. П. Біохімія: навчальний посібник / Г. П. Копильчук, О. М. Волощук, М. М. Марченко – 2-е вид., переробл. і доп. – Чернівці: Видавничо-поліграфічний центр “Рута”, 2008. – 208 с.
26. Косарев В. В. Токсические (токсико-аллергические) гепатиты / В. В. Косарев В, С. А. Бабанов // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2009. – №2. – С. 29–30.
27. Кучеренко Н. П. Мікробіоценоз товстої кишки у хворих на вірусний гепатит / Н. П. Кучеренко, А. І. Бобровицька, І. О. Верещагін // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – 2004. – С. 115–116.
28. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та інш.; за ред. В.В. Влізла. – Львів: СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
29. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике : Справочник / Пер. с англ. В. Ю. Халатова; Под ред. В. Н. Титова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 960 с

30. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский // КП «Одеська міська друкарня». – Одесса, 2011. – 141 с.
31. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков – / А. П. Левицкий. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2005. – С. 55–56..
32. Левченко В. І. Ветеринарна клінічна біохімія / За ред. В. І. Левченка. – Біла Церква : БГАУ, 2002. – С. 327–347.
33. Лифшиц В. М. Медицинские лабораторные анализы : справочник / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – Изд. 3-е, испр. и доп. – Москва : Триада –Х, 2007. – 298 с.
34. Малий В. П. Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих на гострі вірусні гепатити / В. П. Малий, О. В. Гололобова, А. І. Скляр // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – 2004. – С. 129–131.
35. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, П. Хьюстон. – Москва: Высшая школа, 1991. –299 с.
36. Методы экспериментальной стоматологии / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, С. А. Демьяненко // Учебно-методическое пособие. – Симферополь: ООО «Изд-во Тарпан», 2018. – 78 с
37. Новицкий В. В. Патофизиология : учебник : в 2 томах / Новицкий В.В. ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 1488.
38. Патофізіологія: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биць, М.В. Кришталя. — 6-е вид., переробл. і допов. – «Медицина», 2017. – 736 с.
39. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова // Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – С. 768.
40. Полунина Т. В. Медикаментозные гепатиты / Т. В. Полунина, И. В. Маев // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63–71.

41. Портянная Н. И. К биохимическому механизму токсического действия гидразинов / Н. И. Портянная, Б. Г. Осипенко, Г. А. Москадынова, Н. К. Новохатский и др. // 1-й Съезд токсикологов России: Тезисы докл. – М., 1998. – С. 306.

42. Радута О. И. Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами / О. И. Радута // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014, № 3. – С. 61–67.

43. Салига Ю. Т. Поведінка щурів, інтоксикованих хлорпірифосом, у тесті «відкрите поле» / Ю. Т. Салига // Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин. – Львів, 2012, том 15, № 4. – С. 60.

44. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. ... на соискание уч. степени к-та мед. наук : спец. 14.01.04 / П. В. Селиверстов. – Санкт-Петербург, 2011. – 23 с.

45. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.

46. Статистична обробка експериментальних даних. Навчальний посібник / О.П. Мельниченко, І.Л. Якименко, Р.Л. Шевченко – Біла Церква: БДАУ, 2006.– 34 с.

47. Ткаченко Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. – СПб. : Спец. Лит, 2006. – 590 с.

48. Ткаченко Е. В. Поражение нервной системы при хронических заболеваниях печени: клиническая характеристика, отдельные нейropsychологические и гемодинамические особенности / Е. В. Ткаченко, Ю. Л. Корженевский // Український неврологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 29–34.

49. Толоконская Н. П. Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов / Н. П. Толоконская, И. В. Покровская, Н. И. Хохлова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 88–95.

50. Томчук В. А. Ветеринарна біохімія : навчальний посібник / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, В. І. Цвіліховський. – К. : КОМПРИНТ, 2017. – 568 с.
51. Фирсов Н. Н. Микробиология: словарь терминов / Н. Н. Фирсов. – М.: Дрофа, 2006. – 126 с.
52. Хорошилова И. А. Состояние микрофлоры кишечника у больных вирусными гепатитами В, С и микст-гепатитами В + С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, – 2005. С. – 142.
53. Хроническая HCV-инфекция: Монография / Федорченко С. В. — К.: ВСВ «МЕДИЦИНА», 2010. – 272 с.
54. Цехмістренко С. І. Біохімія тварин з основами фізичної і колоїдної хімії. Практикум: навч. посіб. / С. І. Цехмістренко, О. І. Кононський, О. С. Цехмістренко. – Київ: БНАУ, 2011. – 216 с.
55. Чернова В. М. Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии / В. М. Чернова // Острые и неотложные состояния в практике врача – 2011. – №2 (26). – С. 29.
56. Шилкіна Л.М. Клінічний випадок токсичного ураження печінки пестицидами вднз України / Л. М. Шилкіна, І. В. Іваницький, І. С. Світловська, І. В. Костенко, О. О. Чигрин // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, вип. 2 (62). – С. 260-265.
57. Шматова О. О. Фізична реабілітація хворих з токсичними гепатитами на стаціонарному етапі лікування : автореф. дис. ... на здобуття наукового ступеня кандидата наук з фізичного виховання та спорту : спец. 24.00.03 «фізична реабілітація» / О. О. Шматова. – Київ, 2014. – 20 с.
58. Григорьев, П. Я. Нарушение нормального состава микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. Методическое пособие. – М., 2000. – 15 с.
59. Asrani K. S. The global burden of liver disease / S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, P. Kamat // European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. – 2019. – V. 70 (1). – P. 151–171.

60. Baig S. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus / S. Baig, M. Alamgir // *Coll J. Physicians Surgery*. – 2008. – P. 451–457.
61. Bercik P. (2011a). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins, W. Jackson, J. Lu, J. Jury, Y. Deng, P. Blennerhassett, J. Macri, K.D. McCoy, et al. // *Gastroenterology*. – 2011, № 141 (2). – P. 591–609.
62. Bercik P. (2010). Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice / P. Bercik, E. F. Verdu, J. A. Foster, J. Macri, M. Potter, X. Huang, P. Malinowski, W. Jackson, P. Blennerhassett, K. A. Neufeld *et al.* // *Gastroenterology*. – 2011, № 139 (6), – P. 2102-2112.
63. Citro V. Mental status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection / V. Citro, G. Milan, F. S. Tripodi // *Gastroenterology*. – 2007, № 42 (1). – P. 79–82.
64. Eilam D. Open-field behavior withstands drastic changes in arena size./ D. Eilam // *Behav Brain Res*. – 2003, №142: – P. 53–62.
65. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg.Council of Europe, 1986. – № 123. – 51 p.
66. Friedman S. L. Liver fibrosis — from bench to bedside / S. L. Friedman // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 38–53.
67. Friedman S. L. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis — is it all hype? / S. L. Friedman // *Nat. clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 4. – P. 236–237.
68. Henell A. Structured evaluation of rodent behavioral tests used in drug discovery research / A. Henell, N. Marklund // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2014, № 8. – P. 252.
69. Kuo T. K. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success for using bone marrow mesenchymal stem cells / T. K. Kuo, S. Hung // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 2111–2121.

70. Lu L. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium / L. Lu, W.A. Walker // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – № 73. – P. 11–30.

71. Metges C. C. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host / C. C. Metges // *J. Nutr.* – 2000, № 13. – P. 185-186.

72. Neufeld, K.A. (2011a). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior / K. A. Neufeld, N. Kang, J. Bienenstock, J. A. Foster // *Commun Integr Biol.* – 2011, №4. – P. - 492-494.

73. Nyblom, H. (2006). The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC / H. Nyblom, E. Bjornsson, M. Simren, F. Aldenborg, S. Almer, R. Olsson // *Liver International.* – 2006, № 26 (7). – P. 840–845.

74. Voloshchuk O. N. The Features of Energy Metabolism in Hepatocytes of Rats that Receive Diets with Different Nutrient Contents / O. N. Voloshchuk, G. P. Kopylchuk, K.A. Tazirova // *Biophysics.* – 2020, 65 (2), – P. 268–271.

75. Walf A. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents / A. A. Walf, C. A. Frye // *Nature protocols.* – 2007. № 2(2). – P. 322.

76. Yagi K. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine / K. Yagi, M. Kojima, S. Oyagi et al. // *Yakugaku Zasshi.* – 2008. – Vol. 128. – P. 3–9.

77. Zhao D-C.. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats / Zhao D-C., Lei J-X. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 3431–3440.

78. Zhou W-C. Pathogenesis of liver cirrhosis / W-C. Zhou, Q-B Zhang, L. Qiao // *World J Gastroenterol.* – 2014 Jun 21. – Vol. 20 (23). – P. 7312–24.