

# Функціональні шлунково-кишкові розлади в умовах експериментальних моделей стресу

А.П. Литвиненко, О.Т. Блашків, Т.Ю. Вознесенська

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: alina\_lit@ukr.net

*Функціональні шлунково-кишкові розлади (ФШКР) є поширеним явищем у всьому світі, що зустрічається у близько 40% населення, частіше у жінок, ніж у чоловіків та зменшується з віком. Нині активно вивчають вплив стресу на клінічний перебіг запальних захворювань кишечника та ФШКР, до яких належать функціональна диспепсія і синдром подразненого кишечника. У цьому огляді ми підсумовуємо наявні знання про ФШКР та функціональний стан ентероцитів в умовах стресу у ранньому віці (моделі відокремлення від матері у лабораторних тварин, обмеження кількості гніздового матеріалу, кондиціонування запахового шоку), стресу у дорослому віці (моделі соціального стресу: скупчення і соціальної ізоляції, а також фізичного стресу: від уникнення води й від фізичного знерухомлення) та при комбінуванні впливу різних стресорів у гризунів. Дослідження з використанням експериментальних моделей стресу у гризунів можуть дати можливість вивчити механізми апоптозу та інших форм регульованої клітинної загибелі ентероцитів на молекулярному рівні.*

*Ключові слова: функціональні шлунково-кишкові розлади; ентероцити; стрес у ранньому віці; стрес у дорослому віці; комбінований стрес; регульована клітинна загибель.*

## ВСТУП

Нині активно вивчається вплив стресу на клінічний перебіг запальних захворювань кишечника (ЗЗК) та функціональні шлунково-кишкові розлади (ФШКР), до яких належать функціональна диспепсія і синдром подразненого кишечника (СПК) [1, 2]. ФШКР є поширеним явищем у всьому світі, що зустрічається у близько 40% населення, частіше у жінок, ніж у чоловіків та зменшується з віком [3]. Вони часто поєднуються з хронічним болем, синдромом хронічної втоми та психопатологією, включаючи тривогу та депресію [2, 4]. Тому все більш актуальними стають дослідження ФШКР з використанням різних моделей стресу у тварин, розуміння механізмів розвитку таких порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також пошук можливих терапевтичних цілей для попередження негативних наслідків стресу.

Хоча моделі на гризунах цілком не відтворюють біохімічні чи фізіологічні параметри реакції на стрес і не можуть повністю імітувати природне прогресування розладів у людини, все ж дослідження на тваринах часто проводяться і залишаються дуже важливими. Наразі активно застосовують різноманітне об'єднання фізичних та психологічних стресорів для розуміння фізіології стресу [5]. Таким чином, моделі з використанням гризунів продовжують служити цінним інструментом в дослідженні станів і хвороб, викликаних стресом у людини.

Кишковий гомеостаз залежить від складної взаємодії мікробіоти, кишкового епітелію та імунної системи господаря. Різноманітні регуляторні механізми підтримують гомеостаз кишечника і їх збій призводить до хронічних запальних розладів. Епітеліальний шар демонструє чіткий баланс між клітинною проліферацією та загибеллю клітин, щоб

підтримувати кишковий бар'єр [6]. Проте дисбаланс шляхів регульованої клітинної загибелі (РКЗ) ентероцитів за умов ФШКР досліджений недостатньо і вимагає детального вивчення.

Метою нашого огляду був збір, аналіз, пошук та узагальнення даних літератури стосовно розвитку ФШКР та функціонального стану ентероцитів у експериментальних умовах стресу у ранньому віці, у дорослому віці та комбінування різних стресорів у гризунів.

### **Вплив стресу у ранньому віці на функціонування ШКТ**

Відомо декілька моделей неонатального стресу, зокрема, відокремлення від матері у лабораторних тварин, обмеження кількості гніздового матеріалу, кондиціонування запахового шоку.

**Модель відокремлення від матері.** Дитинчат відокремлюють від матері протягом перших тижнів життя [7]. Загалом протокол складається з 12 сеансів відокремлення (3 год на добу, починаючи з 2-го по 14-й день). Таке щоденне відокремлення викликає тривогу і у матері, що призводить до розриву материнської турботи та до розладу стосунків між ними [8]. У стресованих тварин спостерігається підвищена кишкова проникність, а також зміни у складі мікробіоти, які можуть бути пов'язані зі збільшенням базального вмісту кортикостерону. Зміна мікробіоти проявляються у меншій різноманітності бактерій, що мешкають у слизі, перетравлюють клітковину та продукують бутират [9].

В іншому дослідженні показано, що під час відокремлення від матері (на 9-й день експерименту) у мишей спостерігалася підвищена проникність в товстій кишці, тоді як тонка кишка залишалася не ушкодженою [10]. Тварини, які відокремлювали від матері, мали змінену функцію шлунка (сприйнятливості до ерозії та затримка випорожнення) [11]. У таких дитинчат розвивалася підвищена реактивність осі

гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози у відповідь на стрес у дорослому віці [12].

**Модель обмеженої кількості гніздового матеріалу** в основному застосовується між 2-м і 9-м постнатальними днями [13], хоча запропоновані й інші варіанти [14]. За таких експериментальних умов самиця не має доступу до жодної форми матеріалу для будівництва гнізда протягом 2–9 днів після пологів. Це призводить до зміни материнського догляду. Періоди материнської турботи коротші, частіше змінюється поведінка, наприклад, догляд, вигодовування, захід у гніздо чи вихід з нього, самооблизування. Стрес матері можна модулювати, змінюючи кількість гніздового матеріалу, що вноситься в клітку [15]. Умови утримання мишей, а саме зміна кількості підстилки може викликати стрес, який порушує режим відділення/загибелі ентероцитів кишечника і прискорює цикл їхнього оновлення [16].

**Модель кондиціонування запахового шоку** базується на вивченні запаху опікуна протягом перших 9 днів життя через стимульоване вивільнення норадреналіну [17]. Це дає змогу дізнаватися про запах своїх опікунів, не пов'язуючи зі страхом чи відразою [18]. Самиці щурів лінії Лонг-Еванса мали підвищену проникність та гіперчутливість товстої кишки протягом усього життя, що пов'язують з концентрацією естрогену, оскільки оварієктомія у самиць, яким моделювали кондиціонування запахового шоку, відміняла такий фенотип [19]. Крім того, підвищена експресія глюкостероїдного рецептора була виявлена і в центральному ядрі мигдалеподібного тіла, яке бере участь у підтримці гіперчутливості товстої кишки [20].

Цікаво, що нейронні схеми, які підтримують неонатальне вивчення запахів, є унікальними. Особливо відмічаються ранні ролі нейромедіаторів, таких як глутамат,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, серотонін, дофамін і норадреналін у нюховій цибуліні, передній грушоподібній корі і мигдалеподібному тілі [21].

Оскільки основною функцією кишкового епітелію є створення захисного бар'єра для організму від несприятливих факторів для життя, кишкова проникність, зазвичай, використовується як маркер цілісності епітелію у новонароджених [22]. Вона є високою при народженні як у гризунів, так і у людей [23]. При цьому неонатальний кишечник зазнає швидкого росту та імунологічних змін, та при дії стресових факторів характеризується зниженням кишкової проникності [22].

Таким чином, стресові події в ранньому віці викликають тривалі зміни кишкового гомеостазу, що імітують СПК, а саме вісцеральну гіперчутливість, кишкову гіперпроникність, дисбактеріоз мікробіоти, активацію імунних клітин та зміну шляхів загибелі ентероцитів.

### **Вплив стресу у дорослому віці на функціонування ШКТ**

Відомо декілька моделей стресу у дорослому віці. Зокрема, соціального стресу: скупчення та ізоляція, а також фізичного: уникнення води та фізичного знерухомлення.

*Модель стресу скупчення* викликає сильну конкуренцію за простір, їжу та воду та призводить до сильного підвищення концентрації кортикостерону в перші дні. За протоколом його модулюють від 2 до 9 тиж залежно від лінії та типу гризунів. Так, у щурів лінії Вістар-Кіото, цей стрес викликає тимчасове підвищення проникності тонкої та товстої кишки, пов'язаного з ранніми транзиторними змінами нітроергічної системи в гіпокампі, префронтальній корі та гіпоталамусі, підвищенням експресії індуцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) у всіх структур та збільшення нейрональної NOS (nNOS) в гіпокампі та гіпоталамусі. Такі зміни нормалізуються з часом через звикання, але залишаються вищими порівняно з нормальними умовами утримання [24]. Є дані про те, що 14-денний стрес скупчення у щурів лінії Вістар викликає підвищення

проникності в порожній кишці та корелює з вмістом кортикостерону в плазмі [25].

*Модель стресу соціальної ізоляції* передбачає ізоляцію від решти тварин в клітці. Миші, які піддавалися 16-денному стресу соціальної ізоляції, в ШКТ мали регіональні відмінності між товстою та прямою кишками щодо експресії інтерлейкіну-18 [26]. Припускають, що соціальна депривація може являти собою стресовий стан, подібний до тривоги та депресії [27]. Цікаво, що стрес соціальної ізоляції впливає на нітроергічну систему в кількох областях мозку, таких як гіпокамп, фронтальна кора, збільшуючи експресію nNOS у гіпокампі та гіпоталамусі та iNOS у префронтальній корі [28].

Ує і співавт. [29] повідомляли, що соціальна ізоляція впродовж 8 тиж призводить до руйнування щільного з'єднання та підвищення проникності слизової оболонки кишечника. А через 15 тиж ще більше пошкоджувалась цілісність слизового бар'єру, що призводило до запалення кишечника та дисбалансу кишкової мікробіоти.

Таким чином, як при моделі стресу скупчення, так і соціальної ізоляції проявляються функціональні зміни ШКТ, тому окремого вивчення потребує функціональний стан ентероцитів в умовах соціального стресу у дорослих тварин, який не досліджений за цих умов і може стати перспективною терапевтичною мішенню.

*Модель стресу від уникнення води* – одна з найбільш часто використовуваних моделей фізичного стресу у дорослих гризунів. Ця модель індукує потужну активацію осі гіпофіз-гіпоталамус-наднирникові залози, яка тимчасово змінює функціонування кишечника [30]. Навіть один сеанс такого стресу викликає підвищену кишкову проникність, 3 сеанси – гіперчутливість товстої кишки, а з 4-го – спостерігаються морфологічні зміни, в тому числі, складу і структури слизового шару [31] та збільшення нейрональної та гліальної активації в гіпоталамусі, гіпокампі та мигдалеподібному тілі [32]. Цікаво, що в

умовах цього стресу, фолікуласоційований епітелій у клубовій кишці, ушкоджується сильніше, ніж у товстій [33]. Фекальний дисбактеріоз, включаючи змінений склад і функцію мікробіоти, описаний після 10 сеансів стресу у щурів, тоді як у мишей він з'являється у тонкому кишечнику вже після 8 сеансів [34].

В інших дослідженнях повідомлялося [35], що стрес від уникнення води змінює кінетику епітеліальних клітин у слизовій оболонці клубової кишки. Показано, що 5 сеансів такого стресу викликають зростання кількості апоптотичних клітин у криптах щурів та їх укорочення. Із загибеллю клітин пов'язують підвищену швидкість проліферації ентероцитів. За умов 10 сеансів стресу від уникнення води, кількість апоптотичних клітин у криптах збігалася зі значеннями у контрольних щурів, а довжина крипт відновилася до норми. Проте швидкість проліферації ентероцитів усе ще була збільшена, а ворсинки стали притупленими. Це свідчить про те, що незрілі клітини могли мігрувати на поверхню ворсинок [35].

Таким чином, стрес від уникнення води викликає збільшення апоптотичної загибелі ентероцитів. Проте інші види РКЗ у разі стресу теж вимагають ретельних досліджень, адже їх дисбаланс призводить до дисрегуляції кишкового епітелію.

**Модель стресу від фізичного знерухомилення** полягає в обмеженні рухів верхньої частини тіла. У цій моделі плечі, верхні передні кінцівки та грудна частина тулуба обмотуються обмежуючою стрічкою, але повністю не запобігають рухам тварини [36]. Такий протокол здебільшого використовується із періодом стримування від 1 до 2 год. Є дані, що коротка експозиція сприяє підвищенню чутливості товстої кишки [36–38], кишковій гіперпроникності через реорганізацію цитоскелета в епітеліальних клітинах [36], уповільненню випорожнення шлунка, що пов'язане з індукованою стресом симпатичною активацією

[39], змінам у морфології товстої кишки та зменшенню ентеральних гліальних клітин, особливо в підслизовому сплетенні [37].

Таким чином, моделі стресу у дорослому віці, зокрема соціального (скупчення і соціальної ізоляції), а також фізичного (від уникнення води й від фізичного знерухомилення) є актуальними у вивченні та відтворенні деяких симптомів СПК у людини (вісцеральна гіперчутливість), а також для вивчення функціонального стану ентероцитів при ФКШР.

### **Вплив комбінованого стресу на функціонування ШКТ**

Комбінований стрес – це випадкова послідовність застосування різних стресових чинників, наприклад уникнення води двічі на день, холод або примусове плавання.

Стрес відокремлення від матері часто далі поєднують із стресом від уникнення води у дорослих гризунів. Цю комбінацію використовують для характеристики гострих і хронічних симптомів ШКТ і для вивчення ефекту лікування, включаючи харчові та пробіотичні втручання. Доведено, що повторний стрес від уникнення води змінює кількість тучних клітин слизової оболонки, вміст інтерлейкіну-1 $\beta$  у дистальному відділі товстої кишки [40]. Він використовувався для моделювання у тварин СПК. При цьому спостерігалось збільшення дефекацій, гіперактивність товстої кишки та посилення її моторної функції [41]. Поєднання стресу відокремлення від матері та уникнення води не завжди є достатнім для індукції ФШКР у щурів на відміну від мишей [42], але все-таки підвищує сприйнятливості до них після подальшого комбінованого стресу, який передається наступному поколінню [43].

За умов комбінування таких моделей стресу, як фізичне знерухомилення, вплив шуму, депривація сну, чергування непередбачуваних стресових факторів [44] встановлено зв'язок між змінами нервового розвитку та складом мікробіоти у потомства,

а також відмічено сильну кореляцію між змінами мікробіоти та концентрацією серотоніну в товстій кишці у мишей [45].

Нині використовують різні варіанти комбінованого стресу з чергуванням стресорів: зміна циклів «світло/темрява», «ізоляція/скупченість», вплив запаху хижака, холодне середовище, фізичне знерухомилення тощо [46]. Показано, що повторний стрес від уникнення води впливає на перистальтику товстої кишки, кількість тучних клітин слизової оболонки, концентрації цитокінів і вісцеромоторну відповідь на колоректальне розтягнення [40].

Отже, аналіз літератури свідчить про наявність різних поєднань моделей стресу, які залежать від віку тварини, кількості чинників, тривалості дії стресора тощо. Комбіновані моделі у гризунів викликають ФШКР та проявляються у їх нащадків, проте функціональний стан ентероцитів за таких умов потребує детального вивчення.

### **Функціональний стан ентероцитів в умовах стресу**

Наведені вище експериментальні моделі показують, що різні види стресу у гризунів викликають ФШКР та проявляються у їх нащадків. Основний механізм впливу тісно корелює зі змінами ЦНС, імунних клітин слизової оболонки кишечника, периферичних нейронів та мікробіоти ШКТ [47]. Тісний зв'язок між психологічним стресом і ФШКР йде по осі «мозок-кишечник». Механізм розвитку дисфункції кишкового бар'єра може бути пов'язаний також з виділенням ацетилхоліну, глюкокортикоїдів і кортикотропін-релізінг-гормону [48].

Відомо, що кишковий епітелій має значну здатність до самовідновлення, кожні 3–5 днів відбувається проліферація, міграція та диференціація клітин із крипт до апікального відділу ворсинок, де епітеліальні клітини піддаються апоптозу та потрапляють у просвіт кишечника [49]. Тому для нормального функціонування дуже

важливо підтримувати тонкий баланс між проліферацією та апоптозом ентероцитів.

Нині все більше існує доказів, що підвищена кишкова проникність сильно корелює із загибеллю кишкових епітеліальних клітин. Є три основні регуляторні шляхи апоптозу: процес керований мітохондріями, шлях рецепторів смерті та через стрес ендоплазматичного ретикулума [29]. Клітинні стреси, викликані екзогенними агентами або внутрішньоклітинними стимулами, порушують баланс між проліферацією та апоптозом ентероцитів, що викликає кишкові патологічні стани через тривалу апоптотичну загибель клітин. Так, втрата епітеліальних клітин при виразковому коліті та бактеріальній інфекції в основному відбувається через посилення апоптозу в криптах [50]. Таким чином, критично важливо пригнічувати апоптоз епітеліальних клітин кишечника, щоб запобігти патологічним станам.

Хронічна дія стресорів викликає окисний стрес у частинах мозку, які беруть участь у розвитку депресії та хвороби Альцгеймера [51]. Окисно-відновна передача сигналів відіграє важливу роль у регуляції процесу самовідновлення епітелію ШКТ, оскільки накопичення активних форм кисню (АФК) викликає апоптоз у диференційованому апікальному відділі [52]. Кишечник являє собою двигун синдрому поліорганної дисфункції і є ключовим джерелом АФК. Різні кишкові захворювання та дисфункції пов'язують із надлишковим виробництвом АФК [53].

За умов недоїдання (що теж можна розглядати як стрес) розвивається дисфункція кишкового бар'єра, пов'язана зі змінами мітохондріального гомеостазу, що призводить до надлишку мітохондріальних АФК. Накопичення пошкоджених мітохондрій частково викликано змінами аутофагії на шляху НАД-SIRT1-mTORC1 [54]. Отже, одним із можливих механізмів розвитку ФШКР у досліджуваних нами експериментальних моделях стресу, теж є окисний стрес.

Відомо, що при ЗЗК окисний стрес виникає не тільки в запаленій слизовій оболонці кишечника, але й глибших шарах кишкової стінки та у системному кровообігу. Надмірне виробництво АФК руйнує клітинні білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, атакує біомембрани, що призводить до ланцюгової реакції перекисного окиснення ліпідів, яка призводить до різних видів загибелі клітин: апоптозу, некроптозу, аутофагії тощо. Підтримка епітеліального кишкового гомеостазу є ключовим фактором для ефективного відновлення після пошкоджень тканин будь-яким стресом. Так, за умов стресу розвивається дисфункція кишкового бар'єра, що пов'язано зі змінами мітохондріального гомеостазу, надлишку мітохондріальних АФК, шляхів РКЗ, атрофія ворсинок кишечника, розвиток окисного стресу тощо [55].

## ВИСНОВКИ

Дослідження з використанням експериментальних моделей стресу у гризунів мають великий потенціал та можуть забезпечити подальший прогрес у поглибленні розуміння механізмів ФШКР.

Проведений нами аналіз літератури, свідчить про актуальність дослідження функціонального стану ентероцитів тонкого відділу кишечника за різних умов стресу, особливо, комбінованого. Вивчення механізмів апоптозу та інших форм регульованої клітинної загибелі (анойкісу, піроптозу, некроптозу, фероптозу) на молекулярному рівні відкриє значні перспективи та стане основою новітніх стратегій для лікування ФШКР.

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

**A.P. Lytvynenko, O.T. Blashkiv, T.Yu. Voznesenska**

## FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELS OF STRESS

*Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: alina\_lit@ukr.net*

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are common worldwide, occurring in about 40% of the population, more commonly in women than men, and decreasing with age. Today, the influence of stress on the clinical course of inflammatory bowel diseases and FGIDs, which include functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are being actively studied. The purpose of the work was to collect, analyze, search, and generalize data from the literature regarding the development of the FGIDs and the functional state of enterocytes under experimental conditions of stress in rodents. In this review, we focus on the current state of knowledge and future directions in research as it pertains to FGIDs and the functional state of enterocytes in conditions of early-life stress (maternal separation model, restriction of the amount of nesting material, neonatal odor-shock conditioning), stress in emerging adulthood (models of social stress and models of physical stress) and combined stress in rodents. Animal models can help elucidate the mechanisms through which early-life stress, stress in emerging adulthood, and combined stress have pathophysiological effects on the development of FGIDs and the functional state of enterocytes.

**Key words:** functional gastrointestinal disorders; enterocytes; early-life stress; stress in emerging adulthood; combined stress; regulated cell death.

## REFERENCES

1. Gong W, Guo P, Li Y, Liu L, Yan R, Liu S, Wang S, Xue F, Zhou X, Yuan Z. Role of the gut-brain axis in the shared genetic etiology between gastrointestinal tract diseases and psychiatric disorders: a genome-wide pleiotropic analysis. *JAMA Psychiatr.* 2023; 80(4):360-70.
2. Onofrijchuk JA, Solovyova GA, Bogomaz VM, Kozak NP, Skrypnichenko SV, Onofrijchuk YA. Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. *Modern Gastroenterol.* 2024; 1:14-8. [Ukrainian].
3. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):44-52.
4. Petersen MW, Schroder A, Jorgensen T, et al. Irritable bowel, chronic widespread pain, chronic fatigue and related syndromes are prevalent and highly overlapping in the general population: Dan Fun D. *Sci Rep.* 2020;10:3273.
5. Atrooz F, Alkadhi KA, Salim S. Understanding stress: insights from rodent models. *Curr Res Neurobiol.* 2021; 23:2:100013.
6. Negroni A, Cucchiara S, Stronati L. Apoptosis, necrosis, and necroptosis in the gut and intestinal homeostasis.

- Mediat Inflamm. 2015; 2015:250762.
7. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Dev Psychobiol.* 2014; 56:1675-88.
  8. Orso R, Creutzberg KC, Kesterling-Ferreira E, Wearick-Silva LE, Tractenberg SG, Grassi-Oliveira R. Maternal separation combined with limited bedding increases anxiety-like behavior and alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis function of male BALB/cJ mice. *Front Behav Neurosci.* 2020; 14:600766.
  9. Moussaoui N, Jacobs JP, Larauche M, Biraud M, Million M, Mayer E. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: influence of sex. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 23:135-43.
  10. Li B, Lee C, Zani A, Zani-Ruttenstock E, Ip W, Chi L. Early maternal separation induces alterations of colonic epithelial permeability and morphology. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30:1217-22.
  11. Tominaga K, Fujikawa Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T. Structural changes in gastric glial cells and delayed gastric emptying as responses to early life stress and acute adulthood stress in rats. *Life Sci.* 2016; 148:254-9.
  12. Martisova E, Solas M, Horrillo I, Ortega JE, Meana JJ, Tordera RM, et al. Long lasting effects of early-life stress on glutamatergic/GABAergic circuitry in the rat hippocampus. *Neuropharmacology.* 2012; 62:1944-53.
  13. Baram TZ, Davis EP, Obenaus A, Sandman CA, Small SL, Solodkin A. Fragmentation and unpredictability of early-life experience in mental disorders. *Am J Psychiatr.* 2012; 169:907-15.
  14. Walker CD, Bath KG, Joels M, Korosi A, Larauche M, Lucassen PJ, et al. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. *Stress.* 2017; 20:421-48.
  15. Ivy AS, Brunson KL, Sandman C, Baram TZ. Dysfunctional nurturing behavior in rat dams with limited access to nesting material: a clinically relevant model for early-life stress. *Neuroscience.* 2008; 154:1132-42.
  16. Matsuoka Y, Tsujimoto Y. Housing conditions affect enterocyte death mode and turnover rate in mouse small intestine. *Sci Rep.* 2023; 13: 20423.
  17. Moriceau S, Sullivan RM. Corticosterone influences on mammalian neonatal sensitive-period learning. *Behav Neurosci.* 2004; 118:274-81.
  18. Ligon C, Mohammadi E, Ge P, Hannig G, Higgins C, Greenwood-Van Meerveld B. Linaclotide inhibits colonic and urinary bladder hypersensitivity in adult female rats following unpredictable neonatal stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30:13375.
  19. Chaloner A, Greenwood-van Meerveld B. Sexually dimorphic effects of unpredictable early life adversity on visceral pain behavior in a rodent model. *J Pain.* 2013; 14:270-80.
  20. Prusator DK, Greenwood-van Meerveld B. Gender specific effects of neonatal limited nesting on viscerosomatic sensitivity and anxiety-like behavior in adult rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27:72-81.
  21. Colombel N, Ferreira G, Sullivan RM, Coureaud G. Dynamic developmental changes in neurotransmitters supporting infant attachment learning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023; 151:105249.
  22. Colome G, Sierra C, Blasco J, Garcia MV, Valverde E, Sánchez E. Intestinal permeability in different feedings in infancy. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 69-72.
  23. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol.* 2012;180: 626-35.
  24. Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martinez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun.* 2010; 24:1166-75.
  25. Lauffer A, Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, Salim Rasool S, Toth J, Tack J, Fornari F, Farré R. Subacute stress and chronic stress interact to decrease intestinal barrier function in rats. *Stress.* 2016; 19:225-34.
  26. Nishida K, Kamizato M, Kawai T, Masuda K, Takeo K, Teshima-Kondo S, Tanahashi T, Rokutan K. Interleukin-18 is a crucial determinant of vulnerability of the mouse rectum to psychosocial stress. *FASEB J.* 2009; 23(6):1797-805.
  27. Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Tirassa P, Calza A, Alleve E, Cirulli F. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviors and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37(6):762-72.
  28. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Bugajski A, Bugajski J. Chronic isolation stress affects subsequent crowding stress-induced brain nitric oxide synthase (NOS) isoforms and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis responses. *Neurotox Res.* 2019; 36, 523-39.
  29. Yue W, Lei Y, Shu J, Dawei Q, Jinao D. Excessive apoptosis in ulcerative colitis: crosstalk between apoptosis, ROS, ER stress, and intestinal homeostasis. *Inflammat Bowel Dis.* 2022; 28(4): 639-48.
  30. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, Suda K, Kawai M, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Kuwano Y, Miyazaki K, Rokutan K. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1027-36.
  31. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Repeated water avoidance stress induces visceral hypersensitivity: role of interleukin-1, interleukin-6, and peripheral corticotropin-releasing factor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32:1958-65.
  32. Llorca-Torraalba M, Suárez-Pereira I, Bravo L, Camarena-

- Delgado C, Garcia-Partida JA, Mico JA, Berrocoso E. Chemogenetic silencing of the locus coeruleus-basolateral amygdala pathway abolishes pain-induced anxiety and enhanced aversive learning in rats. *Biol Psychiatr.* 2019; 85(12):1021-35.
33. Zhang L, Song J, Bai T, Qian W, Hou XH. Stress induces more serious barrier dysfunction in follicle-associated epithelium than villus epithelium involving mast cells and protease-activated receptor-2. *Sci Rep.* 2017; 7(1):4950.
34. Zhang J, Song L, Wang Y, Liu C, Zhang L, Zhu S, Liu S, Duan L. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(8):1368-76.
35. Boudry G, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum. *AJP-Gastrointestinal Liver Physiol.* 2007; 292(5):1228-32.
36. Ait-Belgnaoui A, Han W, Lamine F, Eutamene H, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Lactobacillus farciminitis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut.* 2006; 55(8):1090-4.
37. Traini C, Evangelista S, Girod V, Fausone-Pellegrini MS, Vannucchi MG. Changes of excitatory and inhibitory neurotransmitters in the colon of rats underwent to the wrap partial restraint stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28:1172-85.
38. Boulete IM, Thadi A, Beaufrand C, Patwa V, Joshi A, Foss JA, Eddy EP, Eutamene H, Palejwala VA, Theodorou V, Shailubhai K. Oral treatment with plecanatide or dolcicanatide attenuates visceral hypersensitivity via activation of guanylate cyclase-C in rat models. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(17):1888-900.
39. Ye Y, Wang XR, Zheng Y, Yang JW, Yang NN, Shi GX, Liu CZ. Choosing an animal model for the study of functional dyspepsia. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12; 2018:1531958.
40. Lee JY, Kim N, Kim YS, Nam RH, Ham MH, Lee HS, Jo W, Shim Y, Choi YJ, Yoon H, Shin CM, Lee DH. Repeated water avoidance stress alters mucosal mast cell counts, interleukin-1 $\beta$  levels with sex differences in the distal colon of Wistar rats. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22(4):694-704.
41. Yuan F, Tan W, Ren H, Yan L, Wang Y, Luo H. The Effects of short-chain fatty acids on rat colonic hypermotility induced by water avoidance stress. *Drug Design, Develop Ther.* 2020; 14: 4671-84.
42. Meleine M, Boudieu L, Gelot A, Muller E, Lashermes A, Matricon J, Silberberg C, Theodorou V, Eschaliere A, Ardid D, Carvalho FA. Comparative effects of  $\alpha$ 2 $\delta$ -1 ligands in mouse models of colonic hypersensitivity. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(31):7111-23.
43. Stanisor OI, van Diest SA, Yu Z, Welting O, Bekkali N, Shi J, de Jonge WJ, Boeckstaens GE, van den Wijngaard RM. Stress-induced visceral hypersensitivity in maternally separated rats can be reversed by peripherally restricted histamine-1-receptor antagonists. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66884.
44. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience.* 2017; 342:37-54.
45. Li H, Wang P, Huang L, Li P, Zhang D. Effect so regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Neurogastroenterol Motil.* 2019; 31: e13677.
46. Atrooz F, Alkadhi KA, Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Curr Res Neurobiol.* 2022; 2:100013.
47. Song J, Ma W, Gu X, Zhao L, Jiang J, Xu Y, Zhang L, Zhou M-O, Yang L. Metabolomic signatures and microbial community profiling of depressive rat model induced by adrenocorticotrophic hormone. *J Transl Med.* 2019; 17(1):1-12.
48. Lambert GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci.* 2009; 87:101-8.
49. Garcia-Irigoyen O, Bovenga F, Piglionica M, Piccinin E, Cariello M, Arconzo M, Peres C, Corsetto PA, Rizzo AM, Ballanti M, Menghini R, Mingrone G, Lefebvre P, Staels B, Shirasawa T, Sabbà C, Villani G, Federici M, Moschetta A. Enterocyte superoxide dismutase 2 deletion drives obesity. *Science.* 2021; 25(1):103707.
50. Kim MH, Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1051.
51. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu. Rev Biochem.* 2017; 86: 715-48.
52. D'Errico I, Salvatore L, Murzilli S, Lo SG, Latorre D, Martelli N, Egorova AV, Polishuck R, Madeyski-Bengtson K, Lelliott C. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha (PGC1alpha) is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108:6603-8.
53. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev.* 2014;94(2):329-54.
54. Ling C, Versloot CJ, Arvidsson Kvissberg ME, Hu G, Swain N, Horcas-Nieto JM, Miraglia E, Thind MK, Farooqui A, Gerding A, vanEunen K, Koster MH, Kloosterhuis NJ, Chi L, Chen MiY, Langelaar-Makkinje M, Bourdon C, Swann J, Smit M, deBruin A, Youssef SA, Feenstra M, vanDijk TH, Thedieck K, Jonker JW, Kim PK, Bakker BM, Bandsma RHJ. Rebalancing of mitochondrial homeostasis through an NAD<sup>+</sup>-SIRT1 pathway preserves intestinal barrier function in severe malnutrition. *EBioMed.* 2023; 96:104809.
55. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN, Pasch A, Dijkstra G, van Goor H. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med.* 2020; 26: 1034-46.

*Матеріал надійшов  
до редакції 09.11.2024*