

УДК 599.323.452:591.461]:616.89-008.454+547.857.4

DOI <https://doi.org/10.33989/2024.10.2.323765>

Г. А. Кандиба

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Проспект Науки, 72, Дніпро, 49010, Україна
toragar666@gmail.com

ORCID: 0009-0004-7473-8961

О. М. Хоменко

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Проспект Науки, 72, Дніпро, 49010, Україна
khomenkoelen@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9341-6192

О. О. Довбань

Дніпропетровський НДЕКЦ МВС України
тулик Будівельний, 1, м. Дніпро, 49033, Україна
dovbanelelena@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7851-3629

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ТА РІВЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ДЕПРЕСІЇ ТА АЛІМЕНТАРНОГО КОФЕЇНОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Встановлено рівень окисного стресу та показники функціонування в гомогенаті нирок щурів за умови депресивних станів та додатково аліментарного кофеїнового навантаження. Депресію моделювали методом хронічного непередбачуваного стресу протягом 5 тижнів, контагіозну депресію – у такий самий термін. З тканини нирки отримали зразки методом гомогенізації та ультрацентрифугуванням. В плазмі крові та нирках визначали рівень загального білку та малонового діальдегіду. В зразках нирки визначали рівень креатиніну та сечовини. Концентрацію загального білка визначали біуретовим методом. Малоновий діальдегід визначали за загальною кількістю ТБК-активних сполук. Для оцінки статистичних відмінностей між групами використовували ANOVA з подальшим тестом Тьюкі. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism, v 8.1.0. Вірогідними вважали результати, якщо $p \leq 0,05$. Показано, що за умов як депресії, змодельованої шляхом хронічного непередбачуваного стресу, так і контагіозної депресії, розвивається окисний стрес, що виражається у підвищених рівнях малонового діальдегіду, як у плазмі крові, так і в гомогенаті нирок. За умов застосування кофеїну більш суттєвішими зміни виявились у самиць. Високий рівень креатиніну порівняно до інших тварин спостерігали в підгрупі самиць з контагіозною депресією. Дослідження рівня креатиніну в групі тварин, яким вводили кофеїн після моделювання контагіозної депресії показало його зниження на 15-25% порівняно з депресивними тваринами. Рівень сечовини в гомогенаті нирок щурів на фоні вживання кофеїну знижується на 23% у депресивних самиць, тоді як у самиць, навпаки, підвищується, в середньому на 20%, при обох шляхах моделювання депресивного стану. Підвищення креатиніну та сечовини в групі з кофеїновим аліментарним навантаженням, незалежно від статі тварин, свідчить про зниження функції нирок, додаткове навантаження на їх фільтраційну здатність за даних умов.

Ключові слова: депресія, окисний стрес, функціональний стан нирок.

Вступ. Серед наслідків війни вплив на психічне здоров'я, а саме поява депресивних станів, є одним із найвагоміших. Дослідження останніх років показують певне збільшення випадків захворюваності та поширеності психічних розладів серед населення, одним з яких є депресія.

Депресія – це нейропсихіатричний синдром, що характеризується відносно тонкими клітинними та молекулярними змінами, розподіленими по ланцюгу нейронів. Ця хвороба завдає згубної шкоди здоров'ю: дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я за участю понад 200 000 дорослих у всьому світі показало, що депресія найбільше погіршує здоров'я порівняно з хронічними захворюваннями, такими як діабет і артрит. Моделі на тваринах частково імітують спричинені депресією патофізіологічні та поведінкові зміни, які спостерігаються у людей. Однак, невирішеними залишається багато питань, і дослідження мають перспективи для продовження.

Дослідженнями (Мізін, Бурдаєв, Кудрявцева, & Севериновська, 2023) доведено, що депресія є контагіозною (заразною), а депресія в сім'ї та серед друзів може кумулятивно збільшити ймовірність того, що людина буде проявляти депресивну поведінку. Механізми, що лежать в основі контагіозної депресії, погано вивчені, і наразі досліджують моделі для цього стану на тваринах.

Встановлено, що депресія прискорює прогресування хронічної хвороби нирок, але недостатньо вивчено, як депресія впливає на функцію нирок у загальній популяції (Su et al., 2021). Виявлено кореляцію між сильними симптомами депресії та ймовірністю швидкого зниження функції нирок у пацієнтів із нормальною функцією нирок (Sarandol et al., 2007). Ці результати свідчать про необхідність обстеження психічного здоров'я та, в результаті виявлення депресії, втручання для зниження ризику розвитку хвороби нирок.

Точні механізми швидкого зниження функції нирок у людини під час депресії, остаточно не з'ясовані. Проте, було запропоновано кілька потенційних механізмів, відповідальних за це явище (Zhang et al., 2021).

По-перше, кілька попередніх досліджень показали, що люди з сильними симптомами депресії часто демонструють вищі рівні циркулюючих запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлин (TNF-). У сукупності підвищена присутність цих маркерів запалення в кровообігу може сприяти ендотеліальній дисфункції та фіброзу нирок; обидва вони пов'язані зі швидким зниженням функції нирок.

По-друге, симптоми депресії потенційно можуть знизити чутливість імунної системи до глюкокортикоїдних гормонів. В результаті виникає вегетативний дисбаланс, який може активувати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь і, як наслідок, порушити функцію імунної системи.

Третій механізм, який може зіграти роль у прискоренні зниження функції нирок у осіб із симптомами депресії, може бути пов'язаний із поведінкою щодо здоров'я або медичною грамотністю тих, хто страждає на депресію. Багато пацієнтів з депресією часто мають нездоровий вибір способу життя, наприклад, погане харчування, обмежена соціальна взаємодія з іншими людьми, відсутність фізичної активності та поведінка, пов'язана із запізним зверненням за медичною допомогою. Тому всі ці фактори можуть сприяти більш швидкому зниженню функції нирок (Zhang et al., 2021).

Депресивний стан асоціюється з розвитком окисного стресу і різного ступеню запальних процесів, в тому числі в нирках (Marchon et al., 2018; Skoryk, & Horila, 2023; Dyomshyna, Dovban, & Ushakova, 2024). Малоновий діальдегід (МДА) – кінцевий продукт перекисного окислення ліпідів, є одним з найбільш вивчених показників перекисного окислення ліпідів і, отже, окисного стресу.

В останній час неабияка увага приділяється пошуку засобів корекції настрою при розвитку депресії, і багато дослідників використовують у своїх моделях вплив кофеїну – одного з найпоширеніших психоактивних засобів у світі, який здатний покращувати когнітивні процеси (Мізін, Бурдаєв, Кудрявцева, & Севериновська, 2023). Однак, дослідження щодо механізмів дії кофеїну на функціональний стан організму людини та тварин, тривають.

Метою роботи стало визначення рівня окисного стресу та показників функціонування в гомогенаті нирок щурів за умови депресивних станів та додаткового аліментарного кофеїнового навантаження.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 48 білих щурах лінії Wistar вагою 200 ± 20 г. Процедури зі щурами проводилися відповідно до Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують для експериментів і в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) та етичних правил поводження з експериментальними тваринами (сертифікат PoLlASA для осіб, що працюють з лабораторними тваринами N 4109/2016).

Тварини були поділені на 8 груп і за статтю (4 групи самців, 4 групи – самиць) по 6 щурів у кожній: 1 група – тварини у яких моделювали депресію; 2 група – тварини, яким вводили кофеїн після моделювання депресії; 3 група – щури з контагіозною депресією; 4 група – щури з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн.

Для моделювання депресії у щурів протягом 5 тижнів використовували модель хронічного непередбачуваного стресу. На тварин впливали різними стресорами, з яких обирали 2 фактори на день у випадковому порядку. Для формування групи щурів з контагіозною депресією у клітку з двома депресивними тваринами підсаджували інтактного щура і залишали на 5 тижнів. Кофеїн вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонду у дозі 25 мг/кг на добу.

Для біохімічних досліджень використовували плазму крові та гомогенат нирок. Отримання матеріалу з нирок щурів проводилось методом диференційного центрифугування гомогенату тканин в гіпотонічному 0,1 М фосфатному буфері pH 6,8.

В отриманому гомогенаті визначали: ТБК-активні продукти за методикою Л. І. Андреевої (Андреева, Кожемякин, & Кишкун, 1988); загальний білок, вміст сечовини та креатиніну – загальноживаними методиками (Lothar, 1998).

Підрахунок концентрацій досліджуваних протеїнів проводили методом регресійного аналізу з використанням програми електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичну обробку результатів здійснювали в програмі GraphPad Prism версії 8.3.0. Розраховували значення середніх арифметичних (M) та їх середніх квадратичних похибок (m). Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (критерію t Стьюдента) та дисперсійного аналізу ANOVA за нормального розподілу цих ознак. Різниця середніх значень вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (P) був меншим за 0,05.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження загального вмісту білків у плазмі крові щурів показали (рис. 1) зростання даного показника на 16% ($99,52 \pm 1,28$ мг/мл) у підгрупі самиць з контагіозною депресією порівняно з депресивними тваринами ($85,90 \pm 7,28$ мг/мл). У тварин з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн, спостерігали зниження рівня загального білку порівняно з тваринами з контагіозною депресією: на 8% у самців ($90,23 \pm 2,62$ мг/мл) та на 7% у самиць ($94,50 \pm 3,69$ мг/мл).

Дослідженнями (Nobis, Zalewski, & Waszkiewicz, 2020) доведено, що при великому депресивному розладі рівень загального білку у плазмі не зазнає статистично достовірних змін, але показує тенденцію до підвищення, що корелює з рівнем запалення та тяжкістю захворювання.

МДА (малоновий діальдегід) є одним із часто оцінюваних маркерів окисного пошкодження. Будучи високореактивним діальдегідом, що утворюється при розпаді перекисних поліненасичених жирних кислот, МДА легко взаємодіє з функціональними групами білків, ліпопротеїнів, ДНК і РНК. Рівень цього високореакційноздатного альдегіду значно підвищується під час процесу перекисного окислення ліпідів в результаті окисного стресу.

В дослідженнях (Black, Bot, Scheffer, Cuijpers, & Penninx, 2015; Bhatt, Nagappa, & Patil, 2020) було показано, що депресія призводить до розвитку окисного стресу і збільшення рівня МДА в плазмі крові.

В результаті проведених досліджень (рис. 2) у щурів, яким вводили кофеїн, після розвитку депресії спостерігали зниження рівня МДА порівняно з тваринами з депресією: у самців на 25%, у самиць на 55%.

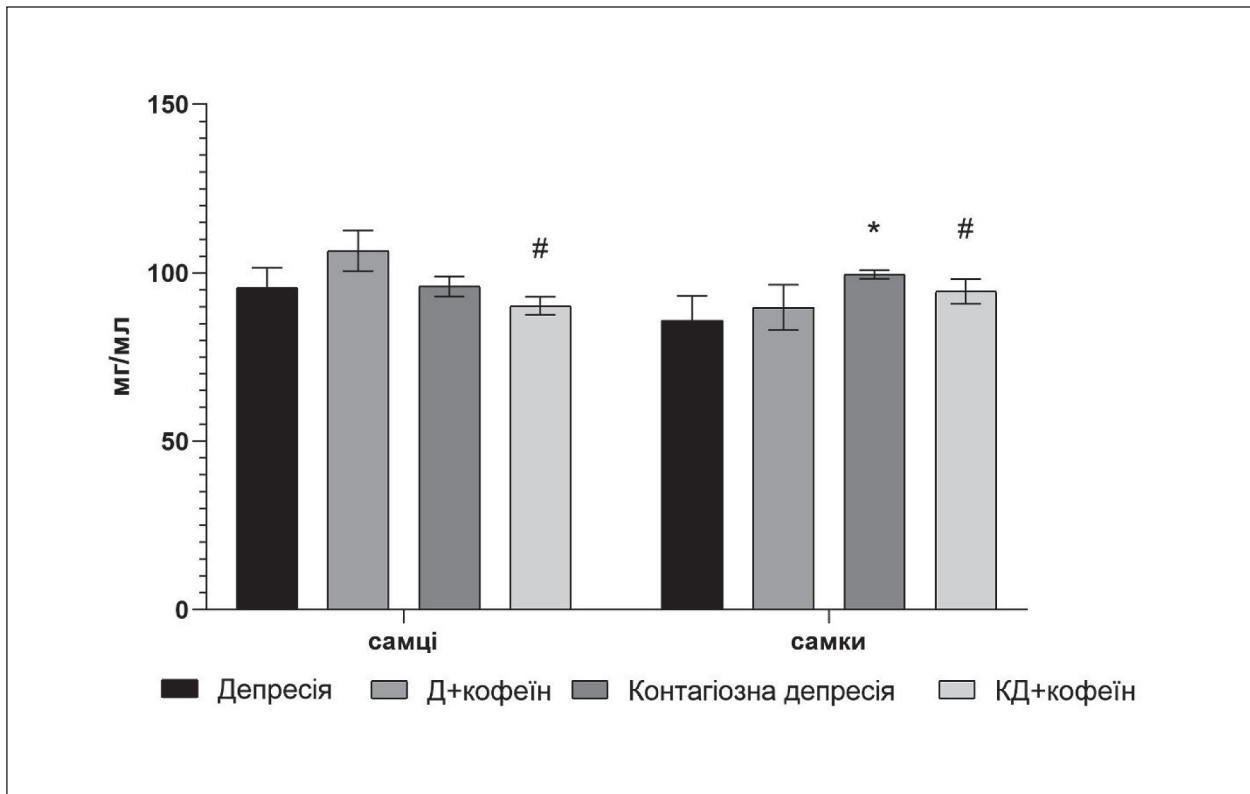


Рис. 1. Рівень загального білка в плазмі щурів.

Примітки (тут і далі): Депресія – група тварин, у яких моделювали депресію, Д+кофеїн – група тварин, яким вводили кофеїн після моделювання депресії, Контагіозна депресія – група тварин з контагіозною депресією, КД+кофеїн – група тварин з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн; * - $p < 0,05$ відносно групи з депресією, # - $p < 0,05$ відносно групи з контагіозною депресією.

Тварини з контагіозною депресією мали рівень МДА наближений до інтактних тварин, згідно попередніх досліджень (Bhatt, Nagappa, & Patil, 2020).

У тварин, яким вводили кофеїн після моделювання контагіозної депресії, спостерігали підвищення рівня МДА порівняно з тваринами з контагіозною депресією: у самців на 46% ($194,10 \pm 24,87$ мкмоль/л проти $132,70 \pm 18,21$ мкмоль/л) та на 40% у самиць ($82,8 \pm 10,28$ мкмоль/л проти $61,8 \pm 8,91$ мкмоль/л).

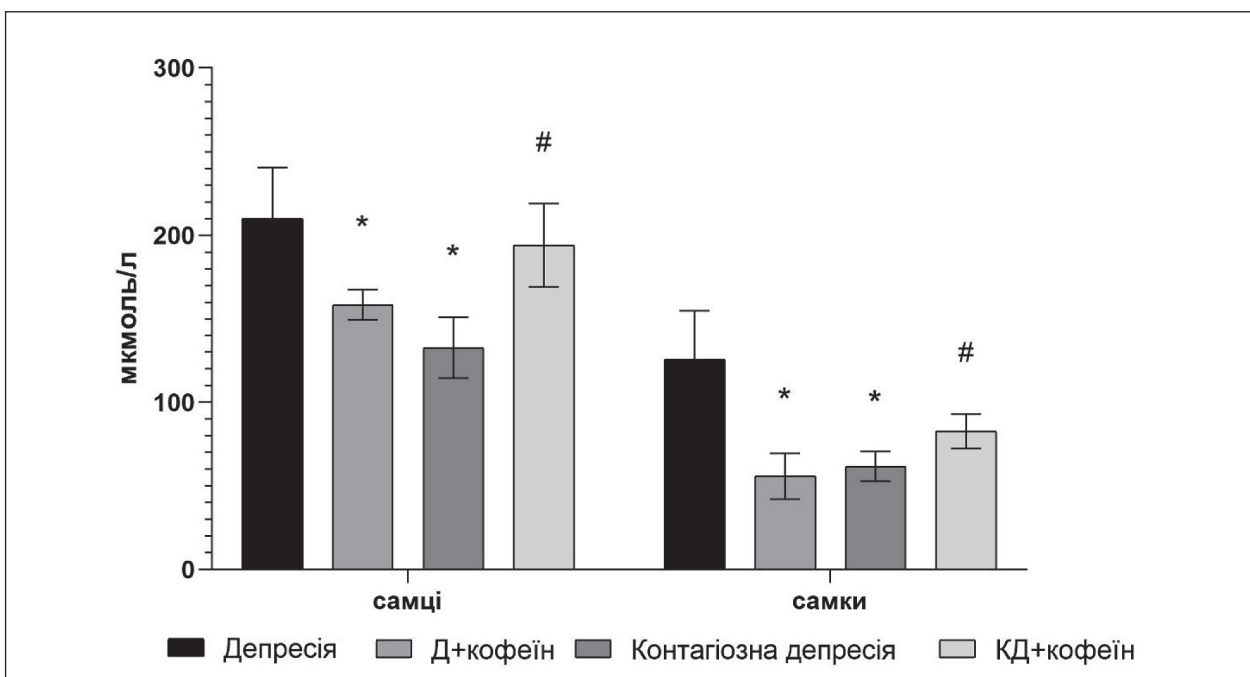


Рис. 2. Рівень МДА в плазмі щурів.

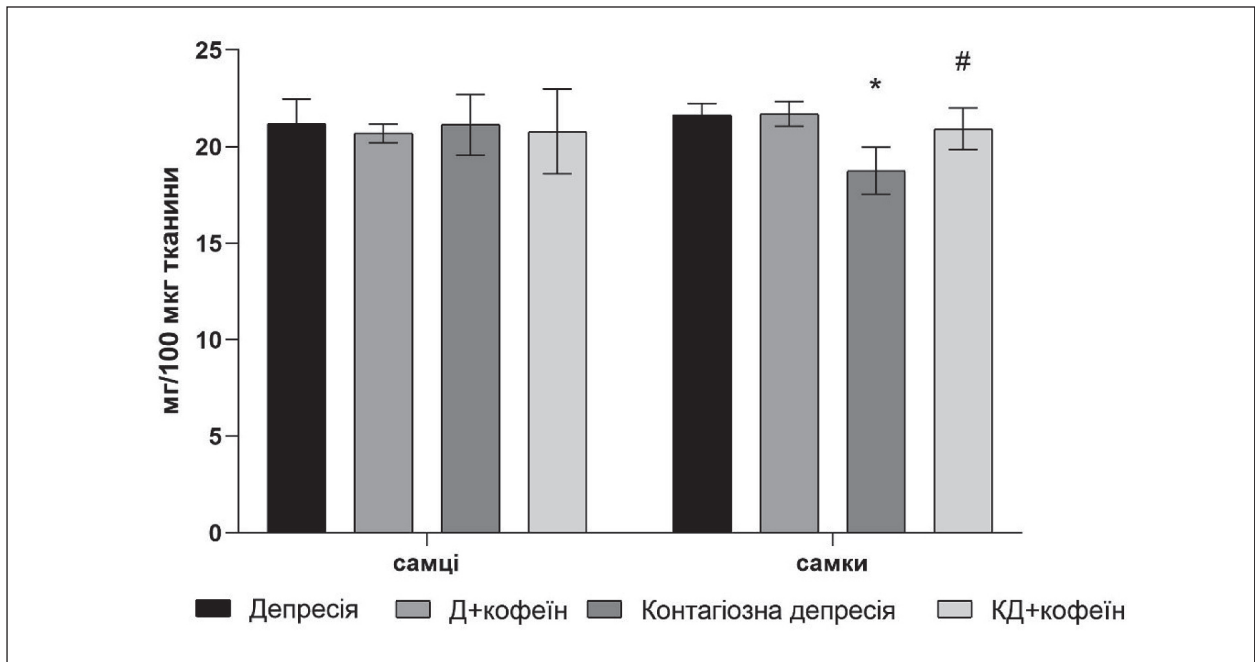


Рис. 3. Рівень загального білку в гомогенаті нирок щурів.

В гомогенаті тканини нирок визначали рівень загального білку (рис. 3). За даними літератури, достовірних змін між інтактними тваринами та тваринами з депресією не відбувається (Rincon et al., 2009).

У підгрупах самців не спостерігали достовірних змін рівня загального білку. У підгрупі самиць рівень загального білку у тварин з контагіозною депресією був нижчим на 14% ($18,8 \pm 1,22$ мг/100 мг тканини). Патологічне зниження кількості білка може бути пов'язане із захворюваннями, для яких характерна затримка рідини в організмі (наприклад, патології нирок, печінки, гормональні порушення). Так зване абсолютне зниження рівня білка свідчить про невисоку ймовірність відновлення здоров'я. Цей показник відіграє роль при прогнозуванні перебігу багатьох захворювань.

Попередні дослідження демонструють розвиток окислювального стресу в нирках щурів зі змодельованим великим депресивним розладом. Показано також залежність між тяжкістю розладів поведінки і рівнем сполук, що характеризують окиснювальний стрес. Встанов-

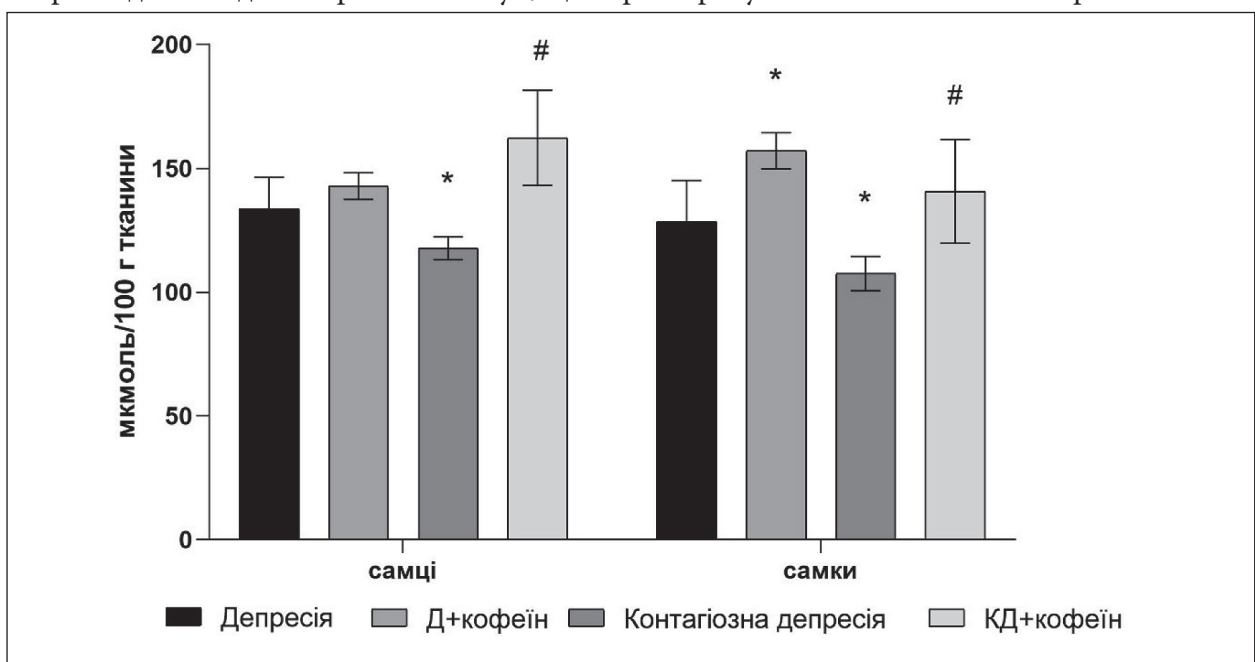


Рис. 4. Рівень МДА в гомогенаті нирок щурів.

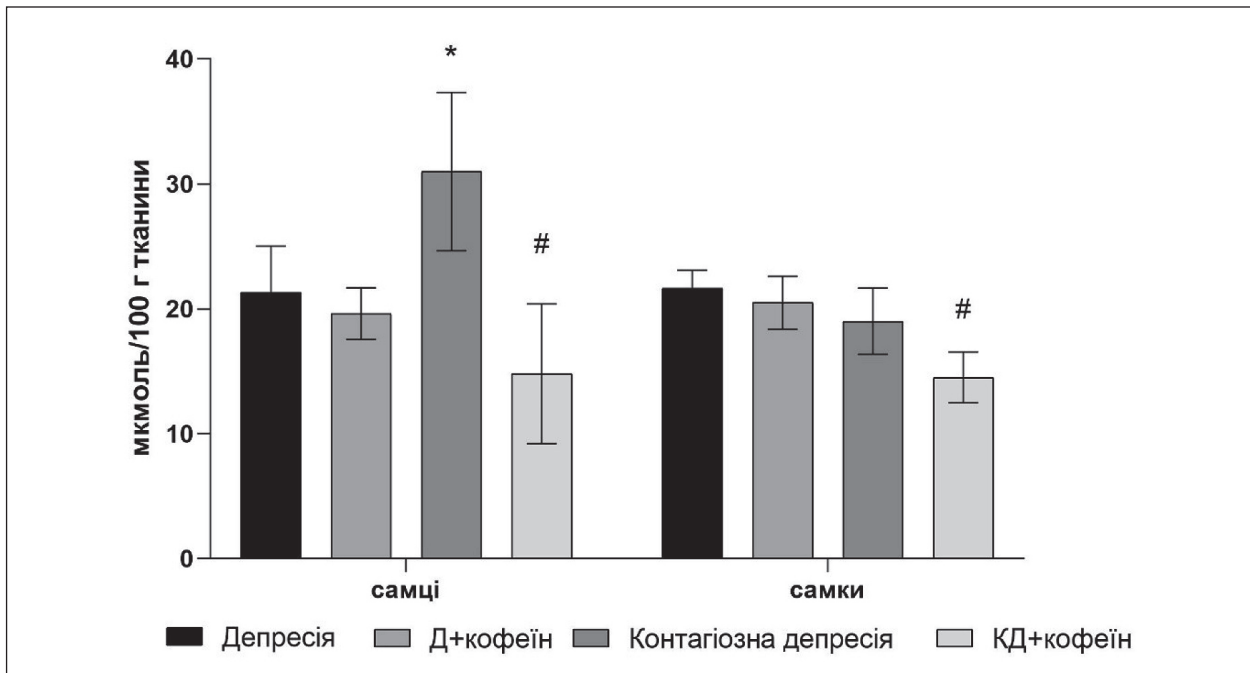


Рис. 5. Рівень креатиніну в гомогенаті нирок щурів.

лено, що депресивний розлад призводить до окисного стресу в нирках щурів і виражається у збільшенні рівня МДА порівняно з інтактними тваринами (Verma et al., 2021; Pedreañez et al., 2011).

У нирках самиць, яким вводили кофеїн після моделювання депресії (рис.4), спостерігали збільшення рівня МДА на 23% ($157 \pm 7,33$ мкмоль/л) порівняно з підгрупою депресії ($128,5 \pm 16,62$ мкмоль/л).

Креатинін є продуктом життєдіяльності, що утворюється в результаті катаболізму фосфокреатину, фільтрується в основному нирками, хоча невелика кількість активно виділяється. Відбувається певна канальцева реабсорбція креатиніну, але це компенсується приблизно еквівалентним ступенем канальцевої секреції. Будь-які зміни рівня креатиніну в крові пов'язані з виведенням і, отже, відображають функцію нирок. Однак у випадках тяжкої ниркової дисфункції кліренс креатиніну буде переоцінений через активну секрецію креатиніну, на який припадає більша частка загального виведеного креатиніну. Вищий за норму рівень креатиніну може свідчити про зневоднення (Liu et al., 2017, Spector, Yang, & Wade, 2007).

Високий рівень креатиніну порівняно до інших тварин спостерігали в підгрупі самців з контагіозною депресією ($31 \pm 6,34$ мкмоль/л), що може свідчити про дегідратацію у тварин цієї групи (рис. 5).

Дослідження рівня креатиніну в групі тварин, яким вводили кофеїн після моделювання контагіозної депресії показало його зниження на 15-25% порівняно з депресивними тваринами. Знижений рівень креатиніну в тканині нирок може свідчити про дисфункцію нирок, як показника реабсорбції.

В попередніх дослідженнях показано, що депресія впливає на функціональний стан нирок, а отже і на концентрацію креатиніну (Liu et al., 2017).

Сечовина – продукт розпаду білків в організмі, з яким виводяться надлишок азоту. Видаляється з організму за допомогою клубочкової фільтрації. Зниження рівня сечовини в сечі і гомогенаті нирок свідчить про порушення клубочкової фільтрації нирок.

Зниження рівня сечовини також може свідчити про патології печінки і неможливість знешкодження аміаку і усунення його токсичного впливу на організм.

Результати проведених досліджень суттєві зміни рівня даного показника в гомогенаті нирок самців виявили лише у 2 групі, за умов кофеїнового навантаження на фоні депресії (рис. 6).

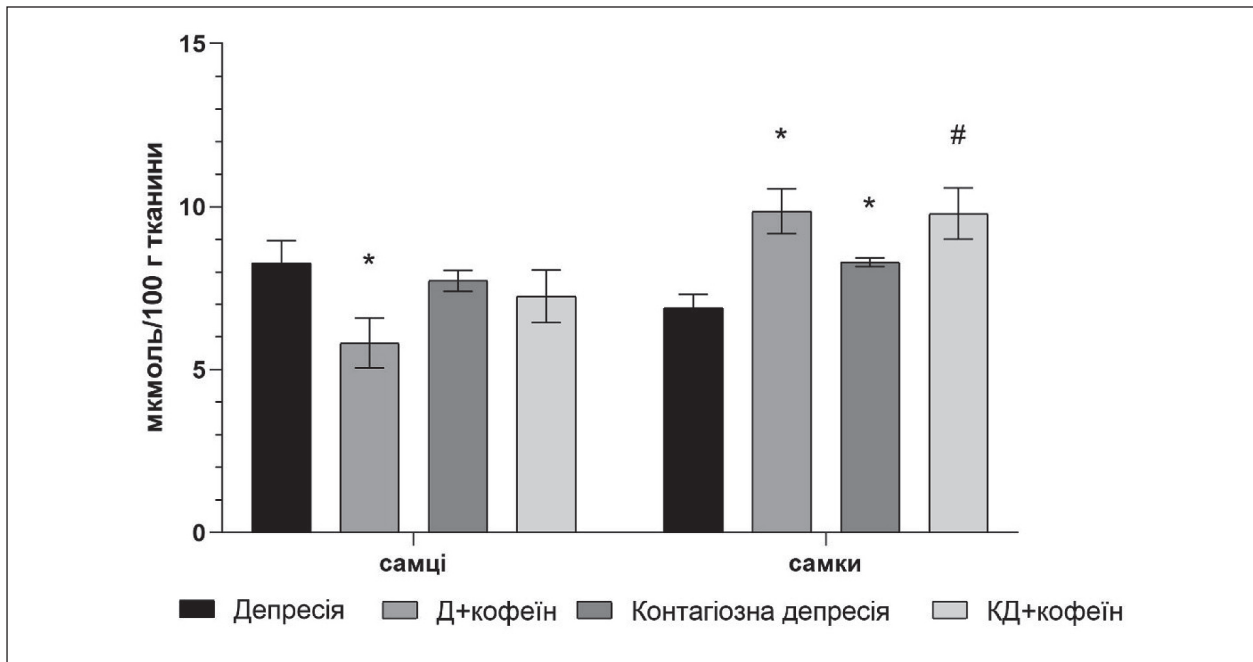


Рис. 6. Рівень сечовини в гомогенаті нирок щурів.

Стосовно самиць, то рівень сечовини суттєво зростає за умов вживання кофеїну як на фоні депресії, так і при контагіозній депресії, що свідчить про додаткове навантаження на організм за аліментарного введення кофеїну.

Згідно інших досліджень спостерігається ниркова недостатність при моделюванні депресії на гризунах (Daenen et al., 2018, Pedrañez et al., 2011), що частково підтверджується отриманими результатами.

Висновки. Результати дослідження підтвердили зв'язок між наявністю сильних симптомів депресії та більш швидким зниженням функції нирок у гризунів. Встановлено, що за розвитку депресії відбувається збільшення показників вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у щурів різної статі. Аліментарне кофеїнове навантаження щурів на фоні контагіозної депресії призводить до зниження концентрації креатиніну в гомогенаті нирок. Досліджені біохімічні характеристики функцій нирок при депресивному стані показали, що за даних умов доповнення дієти кофеїном дає додаткове навантаження на фільтраційну здатність нирок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988. № 11. С. 41–43.
- Крюкова М. І. Статистичні методи в біологічних дослідженнях: конспект лекцій. Одеса : ОДЕКУ, 2012. 118 с.
- Мізін В, Бурдаєв К., Кудрявцева В., Севериновська О. Модельні дослідження контагіозної депресії для розкриття фізіологічних механізмів психічних розладів спортсменів. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2023. № 3. С. 129–137. URL: <http://infz.dp.ua/misc-documents/2023-03/2023-03-15.pdf>
- Bhatt S., Nagappa A. N., Patil C. R. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*. 2020. Vol. 25, № 7. P. 1270–1276. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644620301926>
- Black C. N., Bot M., Scheffer P. G., Cuijpers P., Penninx B. W. J. H. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 51. P. 164–175. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453014003655>
- Daenen K., Andries A., Mekahli D., Van Schepdael A., Jouret F., Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2019. Vol. 34, № 6. P. 975–991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4
- Dyomshyna O., Dovban O., Ushakova G. Biochemical state of brain-liver axis of rats under restraint-induced stress and 2-oxoglutarate impact. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. Vol. 15, № 2. P. 306–314. URL: <https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/993/1002>
- Liu H., Li W., He Q., Xue J., Wang J., Xiong C., Nie Z. Mass Spectrometry Imaging of Kidney Tissue Sections of Rat Subjected to Unilateral Ureteral Obstruction. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. 41954. URL: https://www.researchgate.net/publication/313319176_Mass_Spectrometry_Imaging_of_Kidney_Tissue_Sections_of_Rat_Subjected_to_Unilateral_Ureteral_Obstruction
- Lothar T. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main, Germany : TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998, 1527 p.

- Marchon R. G., Ribeiro C. T., Costa W. S., Sampaio F. J. B., Pereira-Sampaio M. A., de Souza D. B. Immediate and Late Effects of Stress on Kidneys of Prepubertal and Adult Rats. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018. Vol. 43, № 6. P. 1919–1926. URL: <https://karger.com/kbr/article/43/6/1919/188013/Immediate-and-Late-Effects-of-Stress-on-Kidneys-of>
- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. № 12. 3793. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/3793>
- Pedrañez A., Arcaya J. L., Carrizo E., Rincón J., Viera N., Peñ C., Vergas R., Mosquera J. Experimental depression induces renal oxidative stress in rats. *Physiology & Behavior*. 2011. Vol. 104, № 5. P. 1002–1009. DOI: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.physbeh.2011.06.021>
- Rincon J., Pedrañez A., Viera N., Arcaya J. L., Carrizo E., Mosquera J. Depressive status does not alter renal oxidative and immunological parameters during early diabetic nephropathy in rats. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 10, (4 Pt. 2). P. 560–566. DOI: [10.1080/15622970903030336](https://doi.org/10.1080/15622970903030336)
- Sarandol A., Sarandol E., Eker S. S., Erdinc S., Vatansever E., Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2007. Vol. 22, № 2. P. 67–73. DOI: [10.1002/hup.829](https://doi.org/10.1002/hup.829)
- Skoryk O., Horila M. Oxidative stress and disruption of the antioxidant defense system as a triggers of diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2023. Vol. 14, № 4. P. 662–672. URL: <https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/942/955>
- Spector D. A., Yang Q., Wade J. B. High urea and creatinine concentrations and urea transporter B in mammalian urinary tract tissues. *American journal of physiology*. 2007. Vol. 292, № 1. P. 467–474. URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00181.2006>
- Su G., Song H., Lanka V., Liu X., Fang F., Valdimarsdóttir U. A., Carrero J. J. Stress Related Disorders and the Risk of Kidney Disease. *Kidney International Reports*. 2021. Vol. 6, № 3. P. 706–715. URL: <https://www.kireports.org/action/showPdf?pii=S2468-0249%2820%2931866-0>
- Verma S., Singh P., Khurana S., Ganguly N. K., Kukreti R., Saso L., Rana D. S., Taneja V., Bhargava V. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney research and clinical practice*. 2021. Vol. 40, № 2. P. 183–193. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8237115/>
- Zhang L., Luo J., Zhang M., Yao W., Ma X., Yu S. Y. Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 17, № 5. P. 793–806. URL: <https://academic.oup.com/ijnp/article/17/5/793/730529>
- Zhang Z., He P., Liu M., Zhou C., Liu C., Li H., Zhang Y., Li Q., Ye Z., Wu Q., Wang G., Liang M., Qin X. Association of Depressive Symptoms with Rapid Kidney Function Decline in Adults with Normal Kidney Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2021. Vol. 16, № 6. P. 889–897. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8216614/>

FUNCTIONAL STATUS OF KIDNEYS AND OXIDATIVE STRESS LEVEL IN RATS UNDER CONDITIONS OF DEPRESSION AND DIETARY CAFFEINE LOAD

Kandyba Hr.¹, Khomenko O.², Dovban O.³

^{1,2}Oles Honchar Dnipro National University

³Dnipropetrovsk Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine

The level of oxidative stress and functional parameters in rat kidney homogenate under depressive conditions and additional alimentary caffeine load were determined. Depression was simulated by the method of chronic unpredictable stress for 5 weeks, contagious depression – in the same period. Kidney tissue samples were obtained by homogenisation and ultracentrifugation. Total protein and malondialdehyde levels were determined in blood plasma and kidneys. Creatinine and urea levels were determined in kidney samples. The concentration of total protein was determined by the biuret method. Malondialdehyde was determined by the total amount of TBA-active compounds. ANOVA followed by Tukey's test was used to assess statistical differences between groups. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism software, v 8.1.0. The results were considered reliable if $p \leq 0.05$. It is shown that under the conditions of both depressions modelled by chronic unpredictable stress and contagious depression, oxidative stress develops, which is expressed in increased levels of malondialdehyde, both in blood plasma and in kidney homogenate. Under conditions of caffeine use, the changes were more significant in females. A high level of creatinine compared to other animals was observed in a subgroup of males with contagious depression. The study of creatinine levels in a group of animals administered caffeine after simulating contagious depression showed a 15-25% decrease compared to depressed animals. The level of urea in the rat kidney homogenate decreases by 23% in depressed males after caffeine consumption, while in females, on the contrary, it increases by an average of 20% in both ways of modelling the depressive state. The increase in creatinine and urea in the caffeine group, regardless of the sex of the animals, indicates a decrease in kidney function and an additional burden on their filtration capacity under these conditions.

Key words: depression, oxidative stress, functional state of kidneys.

REFERENCES

- Andreeva, L. I., Kozhemjakina, L. A., & Kishkun, A. A. (1988). Modifikacija metoda opredelenija perekisej lipidov v teste s tiobarbiturovoj kislotoj [Modification of the method for determination of lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid]. *Laboratornoe delo* [Laboratornoe Delo], 11, 41-43 [in Russian].
- Bhatt, S., Nagappa, A. N., & Patil, C. R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, 25 (7), 1270-1276.
- Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. J. H. (2015). Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 164-175.
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 34 (6), 975-991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4
- Dyomshyna, O., Dovban, O., & Ushakova, G. (2024). Biochemical state of brain-liver axis of rats under restraint-induced stress and 2-oxoglutarate impact. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15 (2), 306-314.
- Kriukova, M. I. (2012). *Statystychni metody v biolohichnykh doslidzhenniakh* [Statistical methods in biological research]: konspekt lektsii. Odesa: ODEKU [in Ukrainian].
- Liu, H., Li, W., He, Q., Xue, J., Wang, J., Xiong, C., & Nie, Z. (2017). Mass Spectrometry Imaging of Kidney Tissue Sections of Rat Subjected to Unilateral Ureteral Obstruction. *Scientific Reports*, 7 (1), 41954.
- Lothar, T. (1998). *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft.
- Marchon, R. G., Ribeiro, C. T., Costa, W. S., Sampaio, F. J. B., Pereira-Sampaio, M. A., & de Souza, D. B. (2018). Immediate and Late Effects of Stress on Kidneys of Prepubertal and Adult Rats. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43 (6), 1919-1926.
- Mizin, V., Burdaiev, K., Kudriavtseva, V., & Severynovska, O. (2023). Modelni doslidzhennia kontahinoznoi depresii dlia rozkryttia fiziolohichnykh mekhanizmiv psykichnykh rozladiv sportsmeniv [Model studies of contagious depression to reveal the physiological mechanisms of mental disorders in athletes]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia* [Sports Bulletin of Prydniprovia], 3, 129-137. Retrieved from <http://infiz.dp.ua/misc-documents/2023-03/2023-03-15.pdf> [in Ukrainian].
- Nobis, A., Zalewski, D., & Waszkiewicz, N. (2020). Peripheral Markers of Depression. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (12), 3793.
- Pedrañez, A., Arcaya, J. L., Carrizo, E., Rincón, J., Viera, N., Peñ, C. ... Mosquera, J. (2011). Experimental depression induces renal oxidative stress in rats. *Physiology & Behavior*, 104 (5), 1002-1009. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.06.021
- Rincon, J., Pedrañez, A., Viera, N., Arcaya, J. L., Carrizo, E., & Mosquera, J. (2009). Depressive status does not alter renal oxidative and immunological parameters during early diabetic nephropathy in rats. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10 (4 Pt. 2), 560-566. DOI: 10.1080/15622970903030336
- Sarandol, A., Sarandol, E., Eker, S. S., Erdinc, S., Vatansever, E., & Kirli, S. (2007). Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22 (2), 67-73. DOI: 10.1002/hup.829
- Skoryk, O., & Horila, M. (2023). Oxidative stress and disruption of the antioxidant defense system as a triggers of diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14, (4), 662-672.
- Spector, D. A., Yang, Q., & Wade, J. B. (2007). High urea and creatinine concentrations and urea transporter B in mammalian urinary tract tissues. *American journal of physiology*, 292 (1), 467-474.
- Su, G., Song, H., Lanka, V., Liu, X., Fang, F., Valdimarsdóttir, U. A., & Carrero, J. J. (2021). Stress Related Disorders and the Risk of Kidney Disease. *Kidney International Reports*, 6 (3), 706-715.
- Verma, S., Singh, P., Khurana, S., Ganguly, N. K., Kukreti, R., Saso, L. ... Bhargava, V. (2021). Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney research and clinical practice*, 40 (2), 183-193.
- Zhang, L., Luo, J., Zhang, M., Yao, W., Ma, X., & Yu, S. Y. (2014). Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17 (5), 793-806.
- Zhang, Z., He, P., Liu, M., Zhou, C., Liu, C., Li, H. ... Qin, X. (2021). Association of Depressive Symptoms with Rapid Kidney Function Decline in Adults with Normal Kidney Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 16 (6), 889-897.