

З.А. Горенко, Л.С. Карбовська, І.П. Вашека, С.П. Весельський

Вплив кальцитоніну на зовнішньосекреторну функцію печінки у щурів

У гострих дослідях на щурах з канюльованою загальною жовчною протокою вивчено вплив кальцитоніну на рівень холерезу та спектр жовчних кислот у жовчі. Впродовж 3 год досліді вимірювали інтенсивність секреції жовчі та вміст у ній кон'югованих і вільних жовчних кислот методом тонкошарової хроматографії. Показано, що синтетичний кальцитонін лосося, введений внутрішньом'язово у дозі 200 нг/кг, збільшує об'єм секретованої жовчі та вміст у ній кон'югованих жовчних кислот. У цілому об'єм виділеної жовчі під впливом кальцитоніну збільшився на 17,4 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем, дебіт тауротригідроксихолатів – на 58,3 % ($P < 0,001$), тауродигідроксихолатів – на 68,5 % ($P < 0,01$), глікодигідроксихолатів – на 120,8 % ($P < 0,01$), тоді як загальний вміст вільних жовчних кислот практично не відрізнявся від контрольних значень. Встановлено, що під впливом гормону перерозподіляється жовчнокислотний спектр і частка кон'югованих холатів збільшується, а вільних – зменшується. Отримані результати свідчать, що під впливом кальцитоніну в гепатоцитах посилюються процеси кон'югації жовчних кислот з амінокислотами гліцином і таурином та каналікулярної секреції, що покращує сольобілізувальні властивості жовчі, її здатність утримувати холестерин у розчиненому стані та запобігає утворенню конкрементів у жовчовивідних шляхах. Ключові слова: кальцитонін, жовчоутворення, таурохолати, глікохолати, вільні жовчні кислоти.

ВСТУП

Нині в літературі накопичений значний матеріал, який свідчить про важливу роль гормонів щитоподібної залози у регуляції зовнішньосекреторної функції печінки. Проте основна частина праць присвячена ефектам тироксину та трийодтироніну, і практично немає відомостей про вплив на жовчоутворення кальцитоніну – гормону, котрий секретується парафолікулярними клітинами щитоподібної залози. Існує велика міжвидова варіабельність в амінокислотній послідовності кальцитонінів людини та хребетних тварин, але, незважаючи на розбіжності, вони проявляють перехресно-видову біологічну активність. Найбільш активним у біологічному сенсі є кальцитонін лососевих риб. Це пов'язано з тривалішим періодом напіврозпаду та ча-

сом існуванням гормон-рецепторного комплексу [2, 12, 23]. Кальцитонін є одним з гормонів, котрі забезпечують кальцієвий гомеостаз в організмі людини і тварин. Його основна фізіологічна функція полягає у регуляції вмісту кальцію в крові через посилення екскреції Ca^{2+} нирками [7, 30] та зменшенні резорбції кісткової речовини остеобластами, тому кальцитонін використовують у медичній практиці при лікуванні хвороб, пов'язаних з метаболічною перебудовою та травматичними ураженнями кісток, пародонтозі [15, 21], а також як знеболювальний засіб при онкологічних захворюваннях опорно-рухового апарату [28]. Причому результати клінічних спостережень свідчать, що анагетична дія кальцитоніну триває довше, ніж гіпокальцемічна, що може свідчити про залучення як центральних (взаємодія з катехоламін-

© З.А. Горенко, Л.С. Карбовська, І.П. Вашека, С.П. Весельський

та серотонінергічною системами, а також зі специфічними рецепторами в центральній нервовій системі), так і периферичних механізмів (посилення вивільнення β -ендорфінів, пригнічення синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення) [3]. Крім того, кальцитонін впливає на продукцію та секрецію деяких нейротрансмітерів, а також на функції клітин інших органів, зокрема базальних епітеліальних клітин простати, лактотрофів аденогіпофіза, ендометрія матки [10, 26], до того ж він пригнічує апетит і зменшує кількість спожитої їжі [4, 9, 20]. В останні десятиліття з'явилися праці, які свідчать про участь кальцитоніну у регуляції дозрівання фолікулів у яєчниках [16] та процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти [19]. Іншими важливими властивостями його є вплив на діяльність органів шлунково-кишкового тракту. Так, показано, що він протективно впливає на слизову оболонку шлунка [8], пригнічує шлункову секрецію та секрецію ацинарних клітин підшлункової залози [13], при цьому гальмівна дія гормону не пов'язана зі зменшенням концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тканині підшлункової залози. На противагу цьому в кишечнику кальцитонін стимулює секрецію води та іонів натрію, калію, хлору [13]. Однак поодинокі праці, присвячені впливу кальцитоніну на окремі ланки холесекреторного процесу, містять суперечливі дані [14, 31], котрі не дають можливості повною мірою оцінити його роль у жовчоутворенні.

Мета нашої роботи – дослідити вплив кальцитоніну на зовнішньосекреторну функцію печінки у шурів.

МЕТОДИКА

Гострі досліди проведені на самцях білих лабораторних шурів масою 200–250 г. Тварини знаходилися на звичайному харчовому раціоні віварію, а перед дослідом голодували (18–20 год) з вільним доступом

до води. Щоб уникнути похибок в оцінці отриманих результатів, пов'язаних із впливом добового обмінного ритму на холерез, спроби проводили в один і той самий час доби (10.00–15.00). Оперативне втручання здійснювали під тіопенталовим наркозом (75 мг/кг маси тіла тварини в 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньоочеревинно), під час якого у відпрепаровану загальну жовчну протоку вводили тонку канюлю, з'єднану з мікропіпеткою, в яку збирали жовч. Тваринам дослідної групи внутрішньом'язово вводили синтетичний кальцитонін лосося (Міакальчик, «Новартіс Фарма АГ», Швейцарія) в дозі 200 нг/кг, розчинений у фізіологічному розчині з розрахунку об'єму 1 мл/кг маси тіла. Контролем були спроби із внутрішньом'язовим введенням тваринам відповідного об'єму фізіологічного розчину. Впродовж дослідів збирали 6 півгодинних порцій жовчі, враховуючи її об'єм (в мікролітрах). У кожній відібраній пробі методом тонкошарової хроматографії та денситометра ДО-1М визначали концентрації вільних (холева – ХК, хенодезоксихолева – ХДХК і дезоксихолева – ДХК) та кон'югованих (таурохолева – ТХК, таурохенодезоксихолева – ТХДХК, тауродезоксихолева – ТДХК, глікохолева – ГХК, глікохенодезоксихолева – ГХДХК та глікодезоксихолева – ГДХК) жовчних кислот [1] з подальшим розрахунком їх дебітів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0, використовуючи критерій t Стьюдента, оскільки вони мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро–Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати наших досліджень показали, що після внутрішньом'язового введення кальцитоніну рівень холерезу впродовж перших

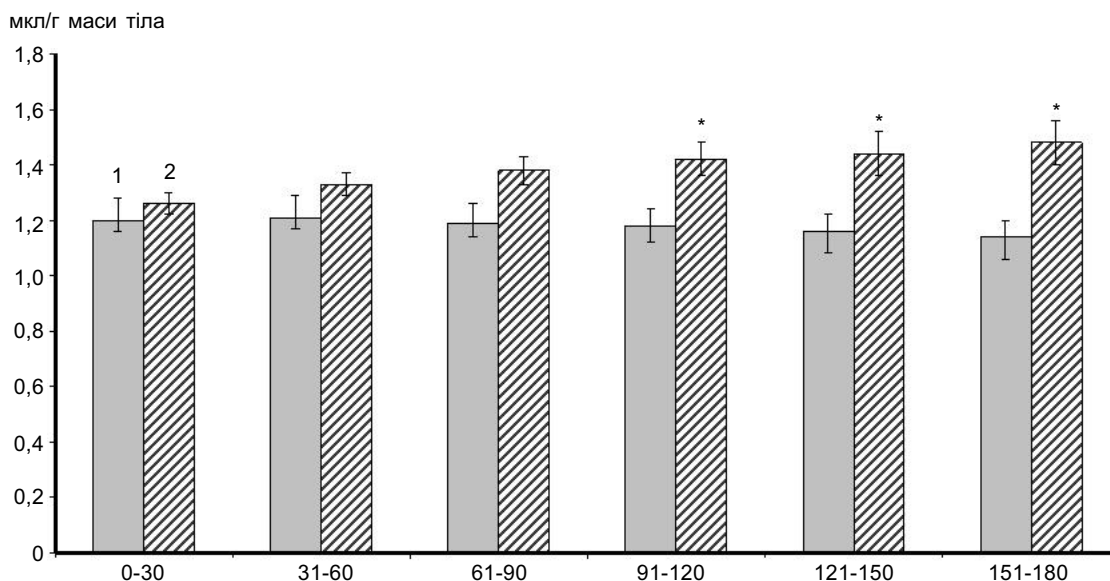
трьох півгодин досліджував контрольні значення на 5, 10 та 16 % відповідно, але ці зміни не були статистично значущими (рис. 1). В наступні 1,5 год вірогідно підвищується рівень жовчоутворення щодо контролю. Так, у четверту півгодину досліджу кількість секретованої печінкою шурів жовчі збільшилася на 20,3 % ($P < 0,05$); в п'яту – на 24,1 % ($P < 0,05$) і в шосту – на 29,8 % ($P < 0,05$). У цілому за дослід жовчі секретувалося на 17,4 % ($P < 0,05$) більше, ніж у інтактних тварин.

Як показали результати наших дослідів, під впливом гормону збільшився і абсолютний вміст жовчних кислот у жовчі (табл.1). Дебіт ТХК упродовж усього періоду спостереження перевищував контрольні значення, і збільшення в першому півгодинному проміжку часу становило 53,7 % ($P < 0,01$); в другому – 56,2 % ($P < 0,01$); в третьому – 65,3 % ($P < 0,001$); в четвертому – 74,3 % ($P < 0,001$); в п'ятому – 76,7 % ($P < 0,001$); в шостому – 77,8 % ($P < 0,001$). Усього за дослід ТХК секретувалося на 58,3 % ($P < 0,001$) більше, ніж у контролі (див. табл.1).

Порівняльний аналіз змін абсолютного

вмісту тауродигідроксихоланових жовчних кислот, які представлені таурококон'югатами суміші хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот (ТХДХК + ТДХК), в жовчі контрольних і дослідних тварин показав статистично вірогідне збільшення дебіту цих складових упродовж усього досліджу. Так, за перший півгодинний проміжок часу під впливом кальцитоніну дебіт сумарних тауродигідроксихоланових кислот збільшився щодо контролю на 50 % ($P < 0,05$), у другий на 59,4 % ($P < 0,01$), у третій на 64,9 % ($P < 0,01$), у четвертий на 76,7 % ($P < 0,01$), у п'ятий на 80,2 % ($P < 0,01$) і в шостий на 80,7 % ($P < 0,01$). Усього за 3 год спостереження секретувалося на 68,5 % ($P < 0,01$) суміші ТХДХК і ТДХК більше, ніж у контролі.

Слід зазначити, що наші результати не узгоджуються з повідомленнями інших авторів щодо впливу кальцитоніну на об'єм і хімічний склад секретованої жовчі. Так, за даними Jonderko та Vueno [14] у собак скоротлива активність жовчного міхура та викид жовчі у дванадцятипалу кишку, стимульованих споживанням їжі, пригнічувалися після внутрішньовенного застосування кальцитоніну. Деякі автори показали,



Динаміка секреції жовчі у шурів під впливом кальцитоніну ($M \pm m$; $n=18$): 1 – контроль, 2 – введення кальцитоніну. * $P < 0,05$

що внутрішньом'язове введення цього гормону морським свинкам не призводило до статистично значущих змін об'єму виділеної жовчі, її рН, а також концентрації в секреті таурохолатів [31]. Проте такі дослідження проводили на інших лабораторних тваринах або стимульованій холе-секреції, а як гормональний чинник застосовували кальцитонін свині. При цьому автори не вивчали зміни вмісту та спектра окремих жовчних кислот, що не дає можливості повною мірою оцінити вплив кальцитоніну на жовчоутворювальну функцію печінки.

Іншою важливою складовою кон'югованих жовчних кислот є глікохолати. Тому ми дослідили як змінюється вміст цих компонентів жовчі після застосування гормону. З'ясувалося, що під впливом кальцитоніну абсолютний вміст ГХК перевищував контрольні значення у першому півгодинному проміжку часу на 43,6 %, в другому на 52,9 %, в третьому на 53,0 %, в четвертому на 65,6 %, в п'ятому на 65,5 %

і в шостому на 60,5 %, проте статистично значущими ці відмінності, як і в сумі за 3 год спроби, не були (див. табл. 1).

На відміну від ГХК, дебіт суміші ГХДХК і ГДХК збільшився статистично значущо (див. табл. 1). Так, у першій пробі жовчі вміст ГХДХК і ГДХК був більшим від контролю на 88,9 % ($P<0,05$); в другій – на 126,1 % ($P<0,001$); в третій – на 117,4 % ($P<0,01$); в четвертій – на 140 % ($P<0,05$); в п'ятій – на 152,6 % ($P<0,05$) і в шостій – на 111,2 % ($P<0,05$). Усього за дослід глікокон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот виділилося з жовчю на 120,8 % більше ($P<0,01$) щодо контролю.

Як показали результати наших досліджень, під впливом кальцитоніну в жовчі щурів збільшився вміст таурохолатів і глікокон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот. Можна припустити, що кальцитонін активує ентерогепатичний транспортер жовчних солей Oatp3, локалізований на ентероцитах тонкого кишечника, котрий має вищу спорідненість до глікокон'ю-

Таблиця 1. Вміст жовчних кислот (мг/г) у жовчі щурів під впливом кальцитоніну ($M\pm m$; $n=18$)

Серія дослідів	Півгодинні проміжки часу	Жовчні кислоти					
		таурохолева	таурохенодезоксихолева та таурорезоксихолева	глікохолева	глікохенодезоксихолева та глікодезоксихолева	холева	хенодезоксихолева та дезоксихолева
Контроль	1	1,88±0,23	0,94±0,14	1,33±0,32	0,27±0,05	0,27±0,06	0,10±0,02
Кальцитонін		2,89±0,06**	1,41±0,08*	1,91±0,11	0,51±0,06*	0,19±0,01	0,09±0,01
Контроль	2	1,94±0,18	0,96±0,10	1,36±0,29	0,23±0,03	0,27±0,06	0,12±0,02
Кальцитонін		3,03±0,08**	1,53±0,09**	2,08±0,14	0,52±0,04**	0,21±0,02	0,09±0,01
Контроль	3	1,90±0,16	0,94±0,10	1,34±0,29	0,23±0,03	0,25±0,05	0,10±0,01
Кальцитонін		3,14±0,16***	1,55±0,10**	2,05±0,17	0,50±0,06**	0,23±0,02	0,10±0,01
Контроль	4	1,83±0,15	0,90±0,10	1,25±0,27	0,20±0,03	0,23±0,05	0,09±0,01
Кальцитонін		3,19±0,18***	1,59±0,11**	2,07±0,20	0,48±0,09*	0,23±0,02	0,10±0,01
Контроль	5	1,76±0,16	0,86±0,11	1,19±0,27	0,19±0,03	0,21±0,05	0,09±0,01
Кальцитонін		3,11±0,19***	1,55±0,11**	1,97±0,24	0,48±0,10*	0,22±0,01	0,10±0,01
Контроль	6	1,71±0,14	0,83±0,09	1,14±0,27	0,18±0,03	0,19±0,05	0,08±0,01
Кальцитонін		3,04±0,18***	1,50±0,10**	1,83±0,23	0,38±0,08*	0,22±0,01	0,09±0,01
Контроль	Сума	11,62±0,58	5,42±0,64	7,60±1,69	1,30±0,19	1,41±0,31	0,58±0,09
Кальцитонін		18,40±0,84***	9,13±0,57**	11,90±1,07	2,87±0,41**	1,29±0,08	0,57±0,03

* $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ щодо контролю.

гованих дигідроксихоланових жовчних солей, тому дигідроксихолати швидше повертаються до печінки, ніж тригідроксильовані жовчні кислоти та повторно секретуються з жовчю [32].

Меншу частку в загальному спектрі холатів становлять вільні жовчні кислоти, котрі беруть активну участь у формуванні складу бактеріальної мікрофлори тонкого та товстого кишечника. Тому було важливим з'ясувати як вплине кальцитонін на секрецію цих складових жовчі. Результати наших досліджень показали, що після його застосування абсолютний вміст вільної ХК у перших трьох півгодинах досліду був меншим (на 29,6; 22,3 та 8,0 % відповідно), в четвертій дорівнював, а в двох останніх – більшим від контролю (на 4,8 і 15,8 % відповідно), проте статистично значущими ці відмінності не були (див. табл. 1). Дебіти суміші вільних ХДХК і ДХК упродовж усього досліду із застосуванням кальцитоніну коливалися в межах контрольних значень і в сумі за 3 год практично не

відрізнялися від них (див. табл. 1).

Відомо, що інтенсивність кон'югації є фактором, що лімітує швидкість транспорту жовчних кислот у жовч, тому ми дослідили як під впливом кальцитоніну змінюється співвідношення сумарних кон'югованих і сумарних вільних жовчних кислот. З'ясувалося, що в жовчі контрольних щурів частка кон'югованих жовчних кислот на початку спроби становила 92,5 %, а вільних – 7,5 %, і значення коефіцієнта кон'югації – 12,4. З перебігом досліду частка вільних жовчних кислот зменшується до 6,3 %, а кон'югованих підвищується до 93,7 %, і значення коефіцієнта в шостій пробі становить 14,7 (табл. 2).

Після застосування гормонального чинника концентрація кон'югованих жовчних кислот збільшується, а вільних – зменшується порівняно з контролем (див. табл. 2). Внаслідок цього відбувається перерозподіл у жовчнокислотному спектрі, і частка кон'югованих холатів збільшується. Так, якщо в перші півгодини

Таблиця 2. Зміни коефіцієнта кон'югації під впливом кальцитоніну (M±m; n=18)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Серія дослідів	
		Контроль	Кальцитонін
Концентрація сумарних кон'югованих жовчних кислот, мг%	1	410,7±25,3	503,0±21,9*
	2	394,3±21,9	501,2±25,3*
	3	397,6±26,1	479,5±23,0*
	4	385,9±26,4	462,1±25,4
	5	377,3±23,9	442,1±25,8
	6	369,6±22,3	410,3±25,6
Концентрація сумарних вільних жовчних кислот, мг%	1	33,1±3,7	23,3±1,1*
	2	33,4±3,8	24,2±1,3*
	3	30,7±3,6	23,9±1,3
	4	28,6±3,38	23,4±1,6
	5	26,5±3,5	22,1±1,0
	6	25,1±3,4	21,0±1,1
Коефіцієнт кон'югації	1	12,4	21,6
	2	11,8	20,7
	3	13,0	20,1
	4	13,5	19,7
	5	14,2	20,0
	6	14,7	19,5

* P<0,05 щодо контролю.

досліді співвідношення кон'юговані/вільні холати становило 95,6 до 4,4 %, то в останньому воно було 94,9 до 5,1 %. Це призвело до зменшення з перебігом досліді коефіцієнта кон'югації – від 21,6 в першій півгодинній пробі до 19,5 в останній (див. табл. 2). Проте порівняльний аналіз показав, що значення коефіцієнта кон'югації у досліді значно вищі від контрольних. Тобто під впливом кальцитоніну в гепатоцитах інтенсифікуються процеси кон'югації жовчних кислот з амінокислотами, та посилюється каналікулярна секреція холатів, що поліпшує солюбілізувальні властивості жовчі й її здатність утримувати холестерин у розчиненому стані.

Відомо, що рецептори до кальцитоніну окрім кісткової тканини, де їх найбільше, експресуються в репродуктивній і центральній нервовій системах, а також в деяких органах, зокрема в нирках, легенях й печінці [6, 12, 16, 19]. Власне нині ідентифіковано дві ізоформи кальцитонінових рецепторів – C1a та C1b, причому тільки останні локалізовані на гепатоцитах [5, 24]. Обидві ізоформи належать до класу II суперродини G-білок зв'язаних рецепторів, котрі складаються з семи трансмембранних доменів [24]. Відомо, що, взаємодіючи з окремими G-білками власних рецепторів, кальцитонін може активувати різні шляхи сигнальної трансдукції [24, 25]. Так, зв'язування кальцитоніну з G_s -білком активує протеїнкіназу A, а з G_q -білком – фосфоліпазу C, що призводить до мобілізації іонів кальцію [35] та активації протеїнкінази C, котра в свою чергу стимулює транспорт сульфатів і глюкуронідів жовчних кислот, а також глутатіонкон'югованих органічних аніонів (в тому числі і холатів) за допомогою каналікулярного мультиспецифічного транспортера органічних аніонів – Mrp2 [18]. Окрім того, за даними літератури, під впливом кальцитоніну може активуватись цАМФ, котрий також стимулює біліарну екскрецію субстратів Mrp2

активацією р38 α мітогенактивуючої протеїнкінази [11, 17, 27]. З іншого боку, підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію викликає скорочення мікрофіламентів гепатоцитів, що також посилює везикулярний транспорт жовчних кислот у жовч [33]. До того ж можливість синтезу самого кальцитоніну та наявність його транспортера в клітинах печінки [5] зумовлюють залучення гормону до паракринної або аутокринної регуляції метаболічних процесів у цій залозі, зокрема глікогенолізу, глюконеогенезу, синтезу АТФ та вільних жирних кислот [22, 34].

Окрім безпосереднього впливу на гепатоцити, до здійснення секреторної відповіді на застосований гормон можуть бути залучені й інші, опосередковані, механізми. Відомо, що кальцитонін є одним з представників родини кальцитонінів, до якої також належать адреномедулін, амелін та кальцитонін-генспоріднений пептид, кожен з яких має власні рецептори. Літературні дані свідчать, що ці гормони є структурними гомологами та проявляють перехресну реактивність між собою та власними рецепторами [24]. Так, з кальцитоніновими рецепторами, окрім кальцитоніну, з різним ступенем спорідненості можуть зв'язуватися кальцитонін-генспоріднений пептид, амелін та адреномедулін [12]. У свою чергу кальцитонін і, зокрема, синтетичний кальцитонін лосося, може зв'язуватися не тільки з власними рецепторами в головному мозку, а й з амеліновими рецепторами, локалізованими в area postrema [20]. Тобто він проходить гематоенцефалічний бар'єр і діє як аналог амеліну, викликаючи подібний біологічний ефект, що також вказує на можливість залучення центральних механізмів до реалізації ефектів кальцитоніну на рівні цілісного організму.

Отже, отримані нами нові відомості про регуляторний вплив кальцитоніну на жовчотворювальну функцію печінки мають

важливе значення, оскільки з'ясування впливу гормону на окремі ланки холесекреторного процесу дасть змогу запобігти небажаним ускладненням, котрі виникають при лікуванні хворих з порушеннями кальцієвого обміну, а також з поєднаною патологією щитоподібної залози та печінки.

ВИСНОВКИ

1. Кальцитонін, застосований внутрішньом'язово, стимулює жовчоутворювальну функцію печінки, збільшуючи об'єм секретованої жовчі, що свідчить про його холеретичний ефект.

2. На тлі підвищення рівня холерезу збільшується абсолютний вміст кон'югованих з таурином жовчних кислот.

3. Під впливом кальцитоніну збільшується дебіт глікодигідроксихоланових кислот, а глікохолевої та вільних жовчних кислот змінюється невірогідно.

4. При дії кальцитоніну підвищується коефіцієнт кон'югації, що свідчить про покращення солюбілізувальних властивостей жовчі.

З.А. Горенко, Л.С. Карбовская, И.П. Вашека, С.П. Весельский

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА НА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У КРЫС

В острых опытах на крысах с канюлированным общим желчным протоком исследовано влияние кальцитонина на уровень холереза и спектр желчных кислот в желчи. В течение 3 час опыта определяли интенсивность секреции желчи и методом тонкослойной хроматографии содержание в ней конъюгированных и свободных желчных кислот. Показано, что синтетический кальцитонин лосося, введенный внутримышечно в дозе 200 нг/кг, увеличивает объем секретруемой желчи и содержание в ней конъюгированных желчных кислот. В сумме за опыт объем выделенной под влиянием кальцитонина желчи увеличился на 17,4 % ($P < 0,05$) по сравнению с контролем, дебит тауротригидроксихолатов – на 58,3 % ($P < 0,001$), тауродигидроксихолатов – на 68,5 % ($P < 0,01$), глікодигідроксихолатов – на 120,8 % ($P < 0,01$), тогда как суммарное содержание свободных желчных кислот практически не

отличалось от контрольных значений. Установлено, что под влиянием гормона происходит перераспределение в желчнокислотном спектре и доля конъюгированных холатов увеличивается на фоне уменьшения таковой свободных. Полученные результаты свидетельствуют, что под влиянием кальцитонина в гепатоцитах усиливаются процессы конъюгации желчных кислот с аминокислотами глицином и таурином, а также каналикулярной секреции, что улучшает солюбилизирующие свойства желчи, ее способность удерживать холестерин в растворе и препятствует образованию конкрементов в желчевыводящих путях.

Ключевые слова: кальцитонин, желчеобразование, таурохолаты, гликохолаты, свободные желчные кислоты.

Z.A.Gorenko, L.S.Karbovska, I.P.Vascheka, S.P.Veselsky

THE INFLUENCE OF CALCITONIN ON THE LIVER BILE FORMATION FUNCTION IN RATS

The influence of calcitonin on the choleresis level and bile acids spectrum was investigated in acute experiments on the rats with common biliary duct cannulated. We determined the intensity of bile secretion during 3 hours and quantitative content of conjugated and free bile acids using thin-layer chromatography. It was shown that intramuscular introduction of synthetic salmon calcitonin (200 ng/kg) increases the secreted bile volume and the content of conjugated bile acids in the bile. The administration of salmon calcitonin resulted in increase of bile volume (+17,4% ($P < 0.05$)), taurotrihydroxycholates (+58,3% ($P < .001$)), taurodihydroxycholates (+68,5% ($P < 0.01$)), glycodihydroxycholates (+120,8% ($P < 0.01$)), while the total content of free bile acids was not significantly altered as compared with control. At the same time, under the hormone influence we observed bile acid spectrum redistribution and a part of conjugated cholates increased against a decreasing of free bile acids part. The present results suggest that the salmon calcitonin intensifies the processes of conjugation of bile acids with amino acids taurine and glycine in hepatocytes and canalicular secretion that results in improvement of solubilization properties of the bile, ability of the bile to hold cholesterol in solute state and prevent the formation of calculi in biliary tracts.

Key words: calcitonin, bile formation, taurocholates, glycocholates, free bile acids.

Taras Shevchenko National University of Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А.с. 1624322 СССР, МБИ G 01 N 33/50 Способ определения желчных кислот в биологической жидкости / С.П. Весельский, П.С. Лященко, И.А. Лукьяненко (СССР); № 4411066/14; заявл. 25.01.1988; опубл.30.01.1991, Бюл.№ 4.
2. Andreotti G., Mendez B.L., Amodeo P., Morelli M.,

- Nakamuta H., Motta A. Structural determinants of salmon calcitonin bioactivity. The role of the leu-based amphipathic 6-helix // *J. Biol. Chem.* – 2006. – **281**, № 34. – P.24193–24203.
3. Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin // *Bone.* – 2002. – **30**, № 5. – P.80S–83S.
 4. Bello N.T., Kemm M.H., Moran T.H. Salmon calcitonin reduces food intake through changes in meal sizes in male rhesus monkeys // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – **295**. – P.R76–R81.
 5. Bracq S., Machairas M., Clement B., Pidoux E., Andreoletti M., Moukhtar M.S., Jullienne A. Calcitonin gene expression in normal human liver // *FEBS Lett.* – 1993. – **331**. – P.15–18.
 6. Chen S., Morimoto S., Tamatani M., Fukuo K., Nakahashi T., Nishibe A., Jiang B., Ogihara T. Calcitonin prevents CCl₄-induced hydroperoxide generation and cytotoxicity possibly through C1b receptor in rat hepatocytes // *Boichem. Biophys. Res. Com.* – 1996. – **218**. – P.865–71.
 7. Davey R.A., Turner A.G., McManus J.F., Chiu W.S., Tjahyono F., Moore A.J., Atkins G.J., Anderson P.H., Ma C., Glatt V., MacLean H.E., Vincent C., Boussein M., Morris H.A., Findlay D.M., Zajac J.D. Calcitonin receptor plays a physiological role to protect against hypercalcemia in mice // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – **23** (8). – P.1182–1193.
 8. Dubay D., Ephgrave K.S., Cullen J.J., Broadhurst K.A. Intracerebroventricular calcitonin prevents stress-induced gastric dysfunction // *J. Surg. Res.* – 2003. – **119**. – P.188–192.
 9. Eiden S., Daniel C., Steinbrueck A., Schmidt I., Simon E. Salmon calcitonin – a potent inhibitor of food intake in states of impaired leptin signalling in laboratory rodents // *J. Physiol.* – 2002. – **541** (3). – P.1041–1048.
 10. Franceschini R., Cataldi A., Cianciosi P., Garibaldi A., Consini G., Barreca T., Rolandi E. Calcitonin and b-endorphin secretion // *Biomed. Pharmacother.* – 1993. – **47**. – P.305–309.
 11. Gatmaitan Z.C., Nies A.T., Arias I.M. Regulation and translocation of ATP-dependent apical membrane proteins in rat liver // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1997. – **272**. – P.G1041–G1049.
 12. Hilton M.J., Dowton M., Houssami S., Sexton P.M. Identification of key components in the irreversibility of salmon calcitonin binding to calcitonin receptors // *J. Endocrinol.* – 2000. – **166**. – P.213–226.
 13. Hotz J., Goebell H., Ziegler R. Calcitonin and exocrine pancreatic secretion in man: inhibition of enzymes stimulated by CCK-pancreozymin, caerulein, or calcium – no response to vagal stimulation // *Gut.* – 1977. – **18**. – P.615–622.
 14. Jonderko K., Bueno L. Effect of peripherally and centrally administered calcitonin on gallbladder emptying in dogs // *J. Gastroenterol.* – 1997. – **32**. – P.380–388.
 15. Kanis J., McCloskey E. Effect of calcitonin on vertebral and other fracture // *Q. J. Med.* – 1999. – **92**. – P.143–150.
 16. Krzysik-Walker S.M., Ocon-Grove O.M., Maddinani S.B., Hendricks III G.L., Ramachandran R. Identification of calcitonin expression in the chicken ovary: influence of follicular maturation and ovarian steroids // *Biol. Reprod.* – 2007. – **77**. – P.626–635.
 17. Kubitz R., Sutfels G., Kuhlkamp T., Kolling R., Haussinger D. Trafficking of the bile salt export pump from the Colgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase // *Gastroenterology.* – 2004. – **126**. – P.407–419.
 18. Kullak-Ublick G.A., Stieger B., Meier P.G. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease // *Ibid.* – 2004. – **126** (1). – P.322–342.
 19. Li Q., Wang J., Armant R., Bagchi M.K., Bagchi I.C. Calcitonin down regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**, № 48. – P.46447–46455.
 20. Lutz T.A., Tschudy S., Rushing P.A., Scharrer E. Amylin receptors mediate the anorectic action of salmon calcitonin (sCT) // *Peptides.* – 2000. – **21**. – P.233–238.
 21. Menta N.M., Malootian A., Gilligan J.P. Calcitonin for osteoporosis and bone pain // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – **9**. – P.2659–2676.
 22. Nishizawa Y., Okui Y., Inaka M., Yukicka K., Miki T., Watanabe Y., Morii H. Calcium/calmodulin-mediated action of calcitonin on lipid metabolism in rats // *J. Clin. Invest.* – 1988. – **82**. – P.1165–1172.
 23. Pham V., Wade J.D., Purdue B.W., Sexton P.M. Spatial proximity between a photolabile residue in position 19 of salmon calcitonin and the amino terminus of the human calcitonin receptor // *J. Biol. Chem.* – 2004. – **279**, № 8. – P.6720–6729.
 24. Poyner D.R., Sexton P.M., Marshall I., Smith D.M., Quirion R., Born W., Muff R., Fisher J., Foord S.M. International union of pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – **54**. – P.233–246.
 25. Purdue B., Tilakaratne N., Sexton P.M. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor // *Recept. Cennels.* – 2002. – **8** (3-4). – P.243–255.
 26. Ren Y., Chien J., Sun Y.P., Shan G.V. Calcitonin is expressed in gonadotropes of the anterior pituitary gland: its possible role in paracrine regulation of lactotrope function // *J. Endocrinol.* – 2001. – **171**. – P.217–228.
 27. Schonhoff C.M., Webster C.R.L., Anwer M.S. Cyclic AMP stimulates Mrp2 translocation by activating p386 MAPK in hepatic cells // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – **298**. – P.G667–G674.
 28. Seema M., Sushima B., Ranjan J. Evaluation of the analgesic effect of salmon calcitonin in metastatic bone pain // *Unit Anaesthesiol.* – 2003. – **9** (1). – P.8–13.
 29. Shah G.V., Rayford W., Noble M.J., Austenfeld M., Weidel J., Vamos Mebust W.K. Calcitonin stimulates growth of human prostate cancer cells through receptor-

- mediated increase in cyclic adenosine 3',5'-monophosphates and cytoplasmic Ca^{2+} transient // *Endocrinology*. – 1994. – **134**. – P.596–602.
30. Sommerville B.A., Fox J. Changes in renal function of the chicken associated with calcitonin and parathyroid hormone // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 1987. – **66**. – P.381–386.
31. Tarnawski A., Bogdal J., Dura K., Marszalek Z., Jedrychowski A. Effect of calcitonin on the formation, composition, and enzymatic activity of the hepatic bile in guinea pigs // *Gut*. – 1974. – **15**, № 9. – P.703–705.
32. Walters H.C., Craddock A.L., Fusegawa H., Willingham M.C., Dawson P.A. Expression, transport properties, and chromosomal location of organic anion transporter subtype 3 // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. – **279**. – P.G1188–G1200.
33. Watanabe S., Phillips M.J. Ca^{2+} causes active contraction of bile canaliculi: direct evidence from microinjection studies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1984. – **81**. – P.6164–6168.
34. Yamaguchi M. Calcitonin stimulates gluconeogenesis in fasted rats // *Endocrinol. Jpn.* – 1981. – **28**. – P.51–57.
35. Yamaguchi M. Stimulatory effect of calcitonin on Ca^{2+} inflow in isolated rat hepatocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1991. – **75** (1). – P.65–70.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка

Матеріал надійшов до редакції 12.01.2011