

# Ліпіди жовчі самців щурів за умов блокади андрогенових рецепторів флутамідом

I.C. Чернуха<sup>1</sup>,  
Є.М. Решетнік<sup>1</sup>,  
С.П. Весельський<sup>1</sup>,  
О.Г. Резніков<sup>2</sup>,  
М.Ю. Макаrchук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка

<sup>2</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України

**Резюме.** Застосування флутаміду обмежується його гепатотропними ефектами, зокрема здатністю пригнічувати певні синтетичні й окремі транспортні процеси в печінці. Серед численних функцій, що виконуються печінкою, важливе місце посідають обмін ліпідів і жовчоутворення. Оптимальне фізіологічне співвідношення ліпідних компонентів у крові та жовчі порушується під впливом різноманітних чинників, що може викликати розлади жовчосекреторної та жовчовидільної функцій. **Мета роботи** — дослідити вплив флутаміду на вміст у жовчі самців щурів ліпідних компонентів: холестеролу, фосфоліпідів, жирних кислот і тригліцеридів. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на чотирнадцяти білих щурах-самцях масою 0,18-0,23 кг. Флутамід (у вигляді водного розчину з пропіленгліколем) у дозі 25 мг/кг маси тіла вводили протягом 3 днів щоденно інтрагастрально. Контроль — інтрагастральне введення розчинника протягом 3 днів. У гострих дослідах (наркоз — тіопентал натрію, 60 мг/кг) упродовж трьох годин зібрано шість зразків жовчі, в якій методом тонкошарової хроматографії визначено концентрації фосфоліпідів, холестеролу, вільних жирних кислот, тригліцеридів, етерів холестеролу та жовчних кислот. Розраховано холато-холестероловий коефіцієнт (коефіцієнт літогенності жовчі), коефіцієнт етерифікації холестеролу та відношення фосфоліпідів до загального холестеролу жовчі. Статистичну обробку результатів проведено з використанням пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з урахуванням критерію t Стьюдента та перевіркою нормальності розподілу даних за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. **Результати.** Флутамід зменшував концентрацію фосфоліпідів у жовчі самців щурів, але викликав зростання вмісту тригліцеридів у ній. Під впливом флутаміду знижувалося співвідношення фосфоліпідів і холестеролу, але лишалися незмінними коефіцієнти літогенності та етерифікації. **Висновки.** Застосування флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) у самців щурів викликає зменшення концентрації фосфоліпідів і зниження фосфоліпід-холестеролового співвідношення в жовчі, отриманій у гострому досліді. У зв'язку з широким застосуванням

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: chernuhairina17@gmail.com

## Оригінальні дослідження

препарату в медичній практиці та з огляду на виявлені його ефекти на ліпідний склад жовчі на тлі коротко-часного навантаження в самців щурів доцільно дослідити вплив тривалішого застосування цього препарату на характеристики зовнішньосекреторної функції печінки в тварин обох статей.

**Ключові слова:** флутамід, печінка, жовч, ліпіди жовчі, самці щурів.

### Вступ

Роль статевих стероїдів (естрогенів, андрогенів і прогестинів) у регуляції диференціювання, росту, розмноження та функцій клітин відображає один із найдавніших механізмів біологічної еволюції [10]. Андрогени стимулюють секреторні й анаболічні процеси, тому баланс концентрації андрогенів зумовлює гармонічне функціонування як репродуктивної, так і інших систем та органів [3]. Надмірність андрогенових ефектів розвивається внаслідок підвищеної чутливості відповідних стероїдних рецепторів до андрогенів (відносний гіперандрогенізм) або зміненого метаболізму стероїдних гормонів і посиленого синтезу андрогенів (абсолютний гіперандрогенізм) і може стати причиною різних патологій [8, 10]. У таких випадках виникає необхідність застосування антиандрогенних препаратів.

Нестероїдні, або чисті антиандрогени — такі, як флутамід, конкурують із тестостероном і дигідротестостероном за андрогенові рецептори в ядрах клітин, не справляючи центральної дії (пов'язаної з власними прогестиновими властивостями), не впливаючи на продукцію андрогенів і знижуючи внутрішньоклітинну концентрацію тестостерону та дигідротестостерону. Під впливом флутаміду, який не проявляє супутньої гормональної активності та не пригнічує секрецію гіпофізарних гонадотропінів, сироватковий рівень тестостерону збільшується, і частина його конвертується в естрогени в периферичних тканинах, що може викликати побічні ефекти [4, 5, 10]. Разом з ефективним зменшенням гіперандрогенних проявів у пацієнтів, які вживають флутамід, знижується рівень загального холестеролу, ЛПНЩ і тригліцеридів крові [7, 19].

Обмеженням для застосування флутаміду виявляються його побічні гепатотропні ефекти, зокрема пригнічення транспортних і синтетичних процесів у клітинах печінки [13, 16, 17, 20,

21]. Водночас обґрунтовується застосування флутаміду за печінкових травм [25, 27].

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі ліпідів [18, 24]. Одним із відображень особливостей перебігу процесів обміну ліпідів у печінці є співвідношення різних ліпідних фракцій у продукованій нею жовчі. Жовч містить фосфоліпіди, які відіграють важливу роль у підтриманні її колоїдостійкості, формуючи разом із жовчними кислотами та іншими гідрофобними сполуками змішані міцели [14, 22, 23]. У складі жовчі завжди виявляється холестерол і його ефіри [14, 26]. Співвідношення різних ліпідних фракцій у жовчі має важливе фізіологічне значення, і його порушення є обов'язковою передумовою розладів жовчоутворення та патогенезу жовчнокам'яної хвороби [14, 22, 23, 26]. З огляду на вплив нестероїдного блокатора тестостеронових рецепторів флутаміду на ліпідний обмін у цілому та його гепатотропні ефекти було сформульовано мету роботи.

**Мета роботи** — дослідити вплив флутаміду на вміст у жовчі самців щурів ліпідних компонентів: холестеролу, фосфоліпідів, жирних кислот і тригліцеридів.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 0,18-0,23 кг. Тваринам дослідної групи (n=8) протягом 3 днів щоденно інтрагастрально вводили блокатор рецепторів тестостерону флутамід (розведений у воді з пропіленгліколем, 3:1) у дозі 25 мг/кг маси тіла. Контрольній групі щурів (0,18-0,23 кг, n=6) вводили інтрагастрально протягом 3 днів воду з відповідним додаванням пропіленгліколю. Перед оперативним втручанням тварин піддавали харчовій депривації, але вони мали вільний доступ до води. Під час гострих дослідів тваринам вводили як наркоз тіопентал натрію

в дозі 60 мг/кг. Після лапаротомії канюлювали жовчну протоку, і через 20 хвилин після канюлювання протоки збирали шість півгодинних проб печінкового секрету. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин і Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [6, 15].

Важливими компонентами жовчі ссавців є ліпіди та жовчні кислоти, які відіграють ключову роль у формуванні її колоїдної та міцелярної структури, тому в кожній відібраній пробі жовчі методами тонкошарової хроматографії, модифікованими в нашій лабораторії, визначали вміст таких ліпідних компонентів жовчі: фосфоліпіди, холестерол, вільні жирні кислоти, тригліцериди, етери холестеролу [9], жовчні кислоти [1].

Проводили розрахунки холато-холестеролового коефіцієнта (коефіцієнта літогенності жовчі), коефіцієнта етерифікації холестеролу (співвідношення вільного холестеролу та його етерів), розраховували співвідношення фосфоліпідів і загального холестеролу в жовчі самців щурів [2].

Показники концентрації окремих ліпідів у жовчі самців щурів, які отримували флутамід, порівнювали з відповідними в часі показниками концентрації ліпідів у жовчі тварин контрольної групи. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з урахуванням критерію *t* Стюдента. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапі-

ро – Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності за  $p \leq 0,05$  [11, 12].

## Результати та їх обговорення

За результатами аналізу зібраних упродовж гострого дослідження зразків жовчі самців щурів виявлено, що флутамід викликав зміну динаміки секреції фосфоліпідів до жовчних каналців, унаслідок чого концентрація фосфоліпідів в останній (шостій) півгодинній пробі жовчі була на 20,22% ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у контролі (табл. 1). Останнє супроводжувалося одночасною тенденцією до значного зростання (26,8%) в цій жовчі вмісту вільних жирних кислот.

Натомість концентрація тригліцеридів у жовчі четвертої, п'ятої та шостої проб була вищою за контрольні значення на 46,76–84,95% ( $p < 0,05$ ). Тобто, попереднє триденне введення самцям щурів флутаміду в дозі 25 мг/кг маси тіла статистично значуще впливало лише на визначену в гострому досліді динаміку надходження до жовчі фосфоліпідів і тригліцеридів.

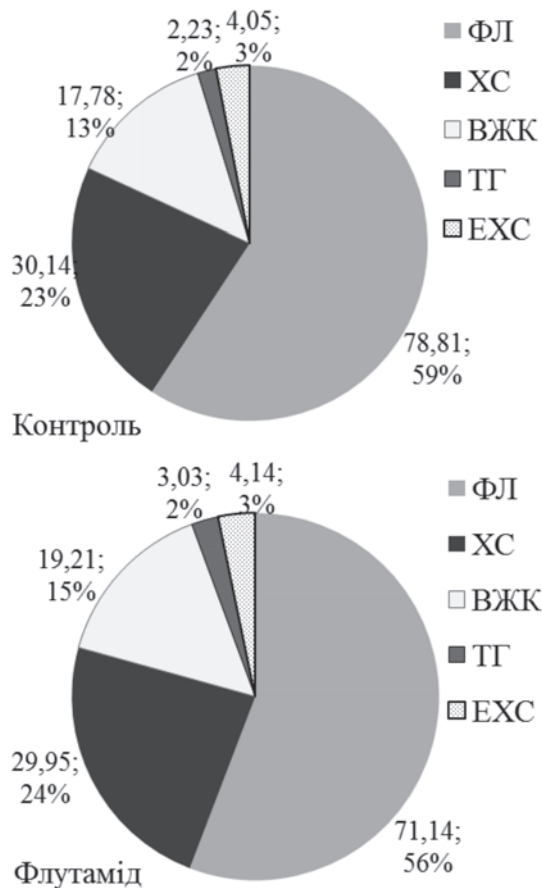
У самців щурів, які зазнали триденного навантаження флутамідом, співвідношення визначених ліпідів у жовчі, зібраній за весь час гострого дослідження, відрізнялося від контролю меншою концентрацією фосфоліпідів. Частка фосфоліпідів у жовчі самців щурів, які отримували флутамід, становила 56%, тоді як у контролі їх було 59% від загальної кількості ліпідів жовчі (рис. 1).

**Таблиця 1.** Концентрація ліпідів у жовчі щурів-самців (мг%,  $M \pm SD$ ) під впливом флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів)

Проби жовчі	Серія	Фракції ліпідів				
		фосфоліпіди	холестерол	вільні жирні кислоти	тригліцериди	етери холестеролу
1	Контроль	77,44±12,74	30,62±4,69	18,92±3,45	2,50±0,51	4,36±1,80
	Флутамід	76,45±8,27	30,32±2,91	18,07±3,88	2,67±0,57	4,47±1,06
2	Контроль	78,52±15,17	30,36±5,80	18,20±4,08	2,44±0,57	4,34±1,96
	Флутамід	75,57±7,53	31,02±2,79	18,08±3,34	2,65±0,47	4,37±1,02
3	Контроль	79,50±10,50	30,60±3,67	17,48±3,14	2,34±0,44	4,22±1,77
	Флутамід	73,00±7,28	30,47±2,35	17,80±3,81	2,90±0,46	4,35±1,08
4	Контроль	79,80±8,93	30,60±3,10	17,14±2,59	2,16±0,40	3,96±1,74
	Флутамід	69,83±6,37	30,22±2,50	19,37±3,59	3,17±0,48**	4,12±1,06
5	Контроль	77,40±10,15	29,18±2,94	17,44±2,52	2,08±0,59	3,72±1,66
	Флутамід	68,02±6,73	29,18±2,58	20,30±3,66	3,40±0,53**	3,83±1,09
6	Контроль	80,20±9,55	29,50±3,87	17,48±2,93	1,86±0,61	3,68±1,56
	Флутамід	63,98±5,74*	28,20±2,69	22,16±3,95	3,44±0,52**	3,62±1,13

Примітка: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з показниками контрольної групи.

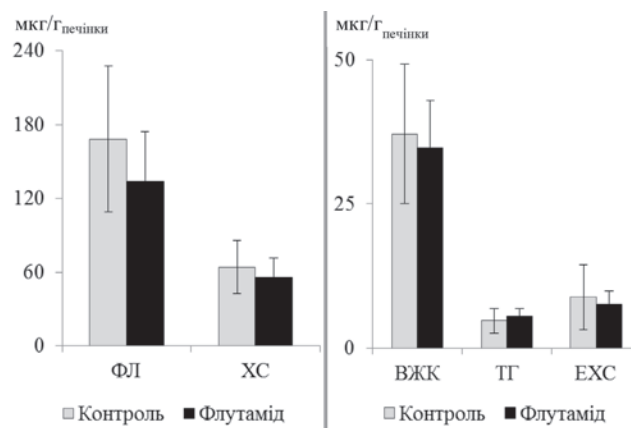
## Оригінальні дослідження



**Рис. 1.** Середній вміст ліпідів (концентрація в мг% і відсоткова частка кожної ліпідної фракції) в жовчі, зібраній за 180 хв гострого дослідження в самців щурів контрольної групи та після введення флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів): ФЛ — фосфоліпіди; XC — холестерол; ВЖК — вільні жирні кислоти; ТГ — тригліцериди; EXC — етери холестеролу.

Хоча в жовчі самців щурів, яким попередньо вводили флутамід, концентрація тригліцеридів перевищувала контрольний показник, їх частка серед інших визначених фракцій ліпідів жовчі становила близько 2% як у дослідній, так і в контрольній групі. Причому сумарний дебіт (кількість ліпиду, виділеного за весь час гострого дослідження печінкою щурів і жовчю) кожного з п'яти визначених ліпідів жовчі самців щурів статистично не відрізнявся у тварин, які отримували флутамід, від показників контрольної групи (рис. 2).

Важливе значення для підтримання сталості колоїдної системи жовчі має співвідношення її окремих компонентів, насамперед ліпідів і жовчних кислот. Найвідомішим розрахунковим показником стану жовчі є холато-холестероловий коефіцієнт [2]. Із розрахованих



**Рис. 2.** Сумарний дебіт фосфоліпідів (ФЛ), холестеролу (XC), вільних жирних кислот (ВЖК), тригліцеридів (ТГ) та етерів холестеролу за 180 хв гострого дослідження в жовчі самців щурів контрольної групи та після введення флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів).

коефіцієнтів видно, що холато-холестеролове співвідношення та інтенсивність етерифікації холестеролу не зазнавали суттєвих змін під впливом попереднього введення самцям щурів флутаміду. Але слід відзначити, що в усіх досліджуваних проміжках гострого експерименту ці кількісні показники в жовчі щурів, навантажених флутамідом, були нижчими, ніж у контролі (табл. 2).

Після триденного навантаження самців щурів флутамідом співвідношення фосфоліпідів і холестеролу в жовчі тварин дослідної групи виявилось значуще нижчим, ніж у контролі. Фосфоліпіди жовчі виконують захисну функ-

**Таблиця 2.** Вплив флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) на співвідношення ліпідів у жовчі самців щурів (M±SD)

№ проби	Форма дослідження	Холато-холестероловий коефіцієнт	Коефіцієнт етерифікації холестеролу	Співвідношення фосфоліпідів і загального холестеролу
1	Контроль	15,15±2,57	7,51±1,53	2,22±0,09
	Флутамід	14,79±1,03	6,95±0,85	2,20±0,11
2	Контроль	15,25±2,89	7,53±1,59	2,27±0,10
	Флутамід	13,56±1,41	7,27±0,86	2,14±0,05*
3	Контроль	14,73±2,47	7,84±1,79	2,29±0,06
	Флутамід	13,38±0,77	7,22±1,09	2,10±0,10**
4	Контроль	14,09±1,89	8,50±2,24	2,32±0,09
	Флутамід	12,94±1,09	7,59±1,28	2,04±0,13**
5	Контроль	14,36±2,07	8,71±2,45	2,35±0,11
	Флутамід	13,20±1,39	7,93±1,44	2,06±0,11**
6	Контроль	13,59±2,36	8,73±2,14	2,43±0,10
	Флутамід	13,48±0,63	8,15±1,52	2,02±0,14***

Примітка: \*— $p < 0,05$ , \*\*— $p < 0,01$ , \*\*\*— $p < 0,001$  порівняно з показниками контрольної групи.

цію, зменшуючи детергентні ефекти холатів, і утворюють із холестерином і жовчними кислотами комплекси — міцели, а зменшення вмісту фосфоліпідів у жовчі створює умови для прояву токсичних ефектів жовчних кислот і для випадання холестеролу в осад із наступним літогенезом [14, 22, 23, 26]. Проте слід зазначити, що ефекти флутаміду на співвідношення фосфоліпідів і холестеролу в жовчі не супроводжувалися зміною коефіцієнта літогенності жовчі (холато-холестеролового співвідношення). Отже, немає достатніх підстав стверджувати про літогенні ефекти цього блокатора на тлі застосованого триденного навантаження самців щурів. Виявлені зміни концентрації фосфоліпідів і тригліцеридів у жовчі самців щурів під впливом флутаміду можуть бути пов'язаними зі збільшенням вмісту ендогенних андрогенів і продуктів їх подальшого метаболічного перетворення — естрогенів в умовах застосування нестероїдного блокатора тестостеронових рецепторів у даній схемі дослідження.

## Висновки

1. Застосування флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) у самців щурів в умовах експерименту викликало зменшення концентрації фосфоліпідів і зниження фосфоліпід-холестеролового співвідношення в жовчі, отриманий у го-строму досліді.
2. У зв'язку з широким застосуванням препарату в медичній практиці та з огляду на виявлені його ефекти на ліпідний склад жовчі на тлі короткочасного навантаження в самців щурів доцільно дослідити вплив тривалого застосування цього препарату на характеристики зовнішньосекреторної функції печінки в тварин обох статей.

## Список використаної літератури

1. С.с. 4411066/14 USSR, MBI G 01 N33/50. A method of determining bile acids in biological fluids. Veselsky SP, Liashenko PS, Lykianenko IA (USSR). № 1624322; Stat. 25.01.1988; publ. 30.01.1991, Bull. № 4.
2. Ganitkevich YV, Karbach YV. The study of bile. Biochemical and biophysical methods. Kyiv: Vyscha shkola; 1985.
3. Gerasimova TV, Gopchuk OM. Correction of hyperandrogynism in women with polycystic ovary syndrome. Women's Health. 2015; 6(102):136-40.
4. Grygorenko VM, Volkov SS, Danilets RO, Vikarchuk MV. Steroidal and nonsteroidal antiandrogens in the palliative treatment of prostate cancer: comparison of long-term results. Zdorov'e muzhchyny. 2014; 3:156-61.
5. Grygorenko VM, Volkov SS, Danilets RO, Vikarchuk MV, Valchischin AN. Comparative evaluation of the results of treatment of prostate cancer with non-steroidal antiandrogen in standard and reduced doses. Zdorov'e muzhchyny. 2015; 3(54):27-30.
6. The Law of Ukraine «On protection of animals from cruelty» from 21.02.2006 number 3447-IV. Supreme Council of Ukraine. 2006;27:230.
7. Kapshuk IM. Features of treatment of polycystic ovary syndrome on the overweight background. Reprod Endocrin. 2015; 5(25):21-6.
8. Kuznetsova IV, Nabiyeva KP, Romantsova TI, Kuzmina TS. The efficacy of systemic treatment of androgen-dependent dermatopathy in women of reproductive age. Meditsinskiy sovet. 2015;9:42-8.
9. Patent 99031324 Ukraine, MBNA61B5/14 Bioliquids method of sample preparation for determination of lipid substances of nature. Veselsky SP, Liashenko PS, Kostenko SI, Gorenko ZA, Kurovska LF. № 33564 A; Stat.05.10.1999; publ. 15.02.2001, Bull. № 1.
10. Reznikov AG. Reproductive endocrinology: from fundamental studies to clinical practice. Zdorovia Ukrainy. 2012;2:16-7.
11. Filimonova NB, Fil IO, Mikhailova TS. Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Initial analysis of quantitative data, experimental results presentation. Med Transport Ukraine. 2004;4:30-8.
12. Filimonova NB, Fil IO. Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Comparison groups in quantitative terms. Med Transport Ukraine. 2005;4:86-93.
13. Al'Maruf A, O'Brien P. Flutamide-induced cytotoxicity and oxidative stress in an in vitro rat hepatocyte system. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:398285.
14. Boyer JL. Bile formation and secretion. Comp Physiol. 2013 Jul;3(3):1035-78.
15. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Book European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg, 18.03.1986.
16. Gao X, Xie C, Wang Y, Luo Y, Yagai T, Sun D, et al. The antiandrogen flutamide is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand that disrupts bile acid homeostasis in mice through induction of Abcc4. Biochem Pharmacol. 2016;1(119):93-104.
17. Iwanaga T, Nakakariya M, Yabuuchi H, Maeda T, Tamai I. Involvement of bile salt export pump in flutamide-induced cholestatic hepatitis. Biol Pharm Bull. 2007;30(4):739-44.
18. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. J. Diabetologia. 2016; 59(6):1098-1103.
19. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. Adv Ther. 2008 Apr; 25:321-8.
20. Kostrubsky SE, Strom SC, Ellis E, Nelson SD, Mutlib AE. Transport, metabolism, and hepatotoxicity of flutamide, drug-drug interaction with acetaminophen involving phase I and phase II metabolites. Chem Res Toxicol. 2007 Oct;20(10):1503-12.
21. Legendre A, Jacques S, Dumont F, Cotton J, Paullier P, Fleury MJ, et al. Investigation of the hepatotoxicity of flutamide: pro-survival/apoptotic and necrotic switch in primary rat hepatocytes characterized by metabolic and transcriptomic profiles in microfluidic liver biochips. Toxicol in Vitro. 2014;28(5):1075-87.
22. Linton KJ. Lipid flopping in the liver. Biochem Soc Trans. 2015;43(5):1003-10.
23. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnerjckis JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. J. Pathol. 2012;226(2):300-15.
24. Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. Expert Rev Gastroenter Hepatol. 2015;9(8):1055-67.
25. Teppner M, Boess F, Ernst B, Pähler A. Biomarkers of flutamide-bioactivation and oxidative stress in vitro and in vivo. Drug Metab Dispos. 2016 Apr;44(4):560-9.
26. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl: 406-11.
27. Kan WH, Hsieh CH, Schwacha MG, Choudhry MA, Raju R, Bland KI, et al. Flutamide protects against trauma-hemorrhage-induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis. J Appl Physiol (1985). 2008 Aug;105(2):595-602.

(Надійшла до редакції 18.09.2017 р.)



## Липиды желчи самцов крыс в условиях блокады андрогеновых рецепторов флутамидом

И.С. Чернуха<sup>1</sup>, Е.М. Решетник<sup>1</sup>, С.П. Весельский<sup>1</sup>,  
А.Г. Резников<sup>2</sup>, М.Ю. Макаrchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

<sup>2</sup> Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко  
НАМН Украины

**Резюме.** Применение флутамида ограничивается его гепатотропными эффектами, в частности способностью подавлять транспортные и синтетические процессы в печени. Среди многочисленных функций, выполняемых печенью, важное место занимают липидный обмен и желчеобразование. Физиологическое соотношение липидных компонентов желчи нарушается под воздействием различных факторов, что может вызвать расстройства желчсекреторной и желчевыделительной функций.

**Цель работы** — исследовать влияние флутамида на содержание в желчи самцов крыс липидных компонентов: холестерина, фосфолипидов, жирных кислот и триглицеридов. **Материалы и методы.** Исследование проведено на четырнадцать белых крысах-самцах массой 0,18-0,23 кг. Флутамид (разведенный пропиленгликолем) в дозе 25 мг/кг массы тела вводили в течение 3 дней ежедневно интрагастрально. Контроль — интрагастральное введение в течение 3 дней воды с соответствующим добавлением пропиленгликоля. В острых опытах (наркоз — тиопентал натрия, 60 мг/кг) в течение трех часов собрано шесть образцов желчи, в которой методом тонкослойной хроматографии определены концентрации фосфолипидов, холестерина, свободных жирных кислот, триглицеридов, эфиров холестерина и желчных кислот. Рассчитаны холато-холестероловый коэффициент (коэффициент литогенности желчи), коэффициент этерификации холестерина и соотношение фосфолипидов и общего холестерина желчи. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) с учетом критерия t Стьюдента и проверкой нормальности распределения данных с помощью теста Шапиро – Уилка. **Результаты.** Флутамид уменьшал концентрацию фосфолипидов в желчи самцов крыс, но вызвал рост содержания триглицеридов в ней. Под влиянием флутамида снижалось соотношение фосфолипидов и холестерина, но не оставались неизменными коэффициенты литогенности и этерификации. **Выводы.** Применение флутамида (25 мг/кг, интрагастрально, ежедневно, в течение 3 дней) у самцов крыс вызывает уменьшение концентрации фосфолипидов и снижение фосфолипид-холестеролового соотношения в желчи, полученной в остром опыте. В связи с широким применением препарата в медицинской практике и учитывая выявленные его эффекты на липидный состав желчи при кратковременной нагрузке у сам-

цов крыс целесообразно исследовать влияние более длительного применения этого препарата на характеристики внешнесекреторной функции печени у животных обоих полов.

**Ключевые слова:** флутамид, печень, желчь, липиды желчи, самцы крыс.

## Lipids in bile of male rats under the blocked androgen receptors conditions

I.S. Chernuha<sup>1</sup>, Ye.N. Reshetnik<sup>1</sup>, S.P. Veselsky<sup>1</sup>,  
A.G. Reznikov<sup>2</sup>, M. Yu. Makarchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kyiv National Taras Shevchenko University

<sup>2</sup>V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism Academy of Medical Sciences of Ukraine

**Abstract.** The flutamide usage is limited by its hepatotropic effects, especially due to its ability to inhibit specific synthetic and transport processes in the liver. Among variety liver functions, an important role is given to lipid metabolism and bile formation. Optimal physiologic ratio of the bile lipid components and lipid content in the blood are modified by various factors that may cause dysfunctions of bile formation and secretion. **Aim.** The aim of this study was to investigate flutamide effect on male rat bile lipid components (cholesterol, phospholipids, fatty acids and triglycerides) concentrations. **Materials and methods.** Research was carried out on fourteen Wistar male rats (0.18-0.23 kg) of local breeding. In experimental group flutamide was administered intragastrically daily at a dose of 25 mg/kg for 3 days. Control animals received flutamide vehicle. Six half-hour samples of rat bile were collected in an acute experiments under thiopental anesthesia (60 mg/kg). The concentrations of phospholipids, cholesterol, free fatty acids, triglycerides, cholesterol esters and bile acids in rat bile were defined by TLC. There were calculated the bile acids / cholesterol ratio, the rate of cholesterol esterification, the phospholipids / total cholesterol ratio in bile. Statistical analysis of the results was done with Statistica 7.0 (Stat Soft, USA). Statistical significance of the data differences was calculated by Student's t-test. **Results.** Flutamide reduced concentration of the bile phospholipids, while caused an increase in the triglyceride content. Under the influence of flutamide the ratio phospholipids / total cholesterol decreased, but the bile acids / cholesterol and the cholesterol / cholesterol esters ratios remained unchanged. **Conclusions.** The short-term of flutamide treatment of male rats causes a decrease in the bile concentration of phospholipids and phospholipid / total cholesterol ratio. It is reasonable to study effects of its chronic administration in both sexes and to estimate their sex-related differences.

**Keywords:** flutamide, liver, bile, bile lipids, male rat.