

УДК 612.35+591.132.5

УЧАСТЬ КАЛЬЦИТОНІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

Вашека І.П.¹, Весельський С.П.¹, Горенко З.А.¹, Карбовська Л.С.², Грінченко О.А.¹

¹*НДІ фізіології імені академіка Петра Богача Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна*
²*Кафедра фізіології людини і тварин Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна*
E-mail: Iryn4ik4@ua.ru

В гострих дослідах на щурах з канюльованою загальною жовчною протокою досліджено вплив кальцитоніну на рівень холерезу та спектр жовчних кислот в жовчі щурів. Показано, що кальцитонін в дозах 200 та 800 нг/кг маси тіла збільшує об'єм секретованої жовчі та вміст в ній таурохолатів. При внутрішньом'язовому введенні кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла спостерігається статистично достовірне збільшення абсолютного вмісту глікококон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот. А при дії кальцитоніну в дозі 800 нг/кг маси тіла збільшується дебіт глікокон'югатів як дигідрокси-, так і тригідроксихоланових жовчних кислот. Достовірних змін абсолютного вмісту вільних жовчних кислот при дії обох доз кальцитоніну не спостерігається.

Ключові слова: кальцитонін, печінка, жовчні кислоти, глікохолати, таурохолати.

ВСТУП

Відомо, що кальцитонін – це гормон щитоподібної залози, який забезпечує кальцієвий гомеостаз в організмі людини і тварин. Він посилює екскрецію Ca^{2+} нирками та зменшує резорбцію кісткової речовини остеобластами. Зважаючи на це, кальцитонін широко використовують в медичній практиці при лікуванні хвороб, пов'язаних з метаболічною перебудовою кісток: хворобі Педжета, спонтанному розсмоктуванні кісток, асептичному некрозі голівок стегнових кісток, різних видах остеопорозу та фіброзній дисплазії [1–7]. Крім того, кальцитонін застосовують як знеболювальний засіб при лікуванні онкологічних захворювань опорно-рухового апарату [8], а також при гострому панкреатиті [9–12]. Іншим важливим ефектом кальцитоніну є його вплив на діяльність органів шлунково-кишкового тракту. Зокрема, показано, що кальцитонін справляє протективний вплив на слизову оболонку шлунка, також він пригнічує шлункову секрецію та секрецію ацинарних клітин підшлункової залози, що дозволяє використовувати його в комплексній терапії при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки [13, 14]. В літературі є дані і про вплив кальцитоніну на зовнішньосекреторну функцію печінки. Так в експериментах на мурчаках було показано, що кальцитонін не впливає на об'єм виділеної жовчі, її рН, концентрацію білків, глюкози та небілкового азоту в печінковій жовчі [15]. Проте в літературі практично відсутні дані про зміни спектру

окремих жовчних кислот при застосуванні кальцитоніну. Крім того, повідомлення авторів про вплив гормону на об'єм виділеної жовчі є нечисельним та містять суперечливі дані. Зважаючи на це, метою нашої роботи було дослідити вплив кальцитоніну на зовнішньосекреторну функцію печінки у щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди проведені за умов гострої спроби на самцях білих лабораторних щурів масою 200-250 г. Тваринам першої групи внутрішньом'язово вводили синтетичний кальцитонін лосося (Міакальцик, Новартіс Фарма АГ, Швейцарія) в дозі 200 нг/кг маси тіла, розчинений у фізіологічному розчині з розрахунку об'єму 1 мл/кг маси тіла. Оперативне втручання в цій групі тварин проводили під тіопенталовим наркозом (75 мг/кг маси тіла в 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно). Другій групі тварин внутрішньом'язово вводили кальцитонін в дозі 800 нг/кг маси тіла, розчинений у фізіологічному розчині з розрахунку об'єму 1 мл/кг маси тіла. При цьому оперативне втручання проводили під уретановою анестезією (1 г/кг маси тіла тварини в 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно). Контролем, в обох серіях дослідів, слугували спроби із внутрішньом'язовим введенням тваринам відповідного об'єму фізіологічного розчину. Протягом досліду збирали 6 півгодинних порцій жовчі, враховуючи її об'єм в мікролітрах. В кожній відібраній пробі жовчі методом тонкошарової хроматографії та за допомогою денситометра ДО-1М визначали концентрації вільних (холева – ХК, суміш хенодезоксихолевої – ХДХК і дезоксихолевої – ДХК) та кон'югованих (таурохолева – ТХК, суміш таурохенодезоксихолевої – ТХДХК і таурозедексихолевої – ТДХК, глікохолевої – ГХК, суміш глікохенодезоксихолевої – ГХДХК і глікодезоксихолевої – ГДХК) жовчних кислот [16] з подальшим розрахунком їх дебітів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0, використовуючи t-критерій Стьюдента, оскільки дані мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважались відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати наших досліджень показали, що після внутрішньом'язового введення кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла рівень секреції жовчі впродовж перших 1,5 год дослідів перевищив контрольні значення відповідно на 5, 10 та 16%, але це збільшення не було статистично значущим (рис.1). В другій половині дослідів спостерігається вірогідне підвищення рівня холерезу щодо контролю. Так в четверту півгодину дослідів об'єм секретованої жовчі збільшився на 20,3% ($p < 0,05$); в п'яту – на 24,1% ($p < 0,05$) і в шосту – на 29,8% ($p < 0,05$). В сумі за дослід печінка щурів секретувала на 17,4% ($p < 0,05$) жовчі більше, ніж у інтактних тварин. При застосуванні кальцитоніну в дозі 800 нг/кг маси тіла спостерігається підвищення рівня секреції жовчі впродовж всього періоду спостереження (рис.1). Так, в перші 30 хв дослідів кількість секретованої жовчі збільшилася на 25,6% ($p < 0,05$); в другі – на 31,7% ($p < 0,01$); в треті – на 37,7% ($p < 0,01$); в четверті – на 42,7% ($p < 0,01$); в п'яті

– на 47,2% ($p<0,01$) і в шості – на 51,4% ($p<0,001$). В цілому за дослід жовчі секретувалося на 38,2% ($p<0,01$) більше, ніж в контролі. Отримані результати свідчать, що зі збільшенням дози кальцитоніну спостерігається зростання об'єму секретованої жовчі.

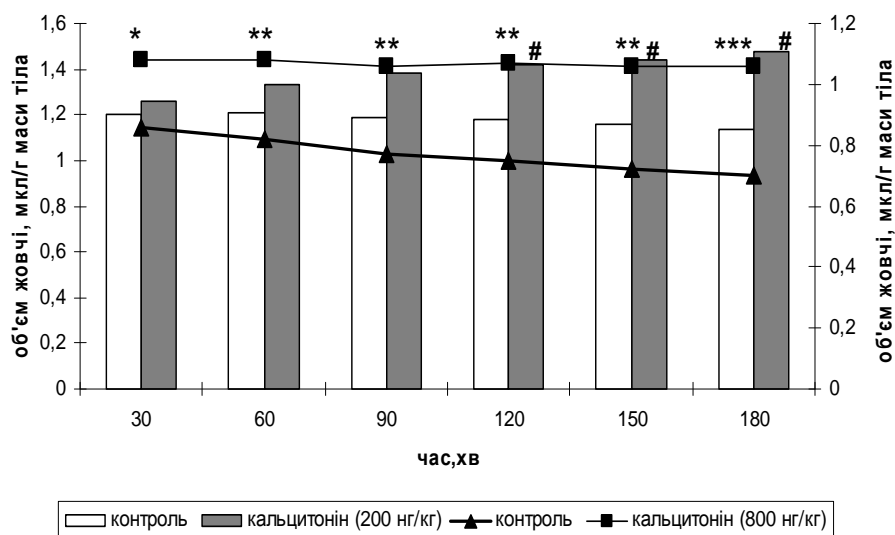


Рис.1. Динаміка змін секреції жовчі у щурів під впливом кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла (контроль n=16; кальцитонін n=18, діаграма) та в дозі 800 нг/кг маси тіла (контроль n=15; кальцитонін n=15, графік)

Примітка: # - $p<0,05$ щодо контролю (діаграма); * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ щодо контролю (графік); n – кількість тварин у серії

Як показали результати наших дослідів, застосування гормону призводить до збільшення і абсолютного вмісту жовчних кислот в жовчі. Під впливом кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла, значення дебіту таурохолевої кислоти було більшим за контрольні показники і становило в першому півгодинному проміжку часу – 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% ($p<0,001$) і в шостому – 77,8% ($p<0,001$). В сумі за дослід ТХК секретувалося на 58,3% ($p<0,001$) більше ніж у інтактних тварин (табл.1). Зростання абсолютного вмісту таурохолевої кислоти спостерігається й при дії кальцитоніну в дозі 800 нг/кг маси тіла. Так, в першій пробі дослід збільшення становило – 40,3% ($p<0,05$); в другій – 63,2% ($p<0,01$); в третій – 64,3% ($p<0,001$); в четвертій – 100% ($p<0,001$); в п'ятій – 83,2% ($p<0,001$); в шостій – 51,4% ($p<0,001$). Всього за 3 години дослід таурохолевої кислоти секретувалося на 59,6% ($p<0,001$) більше, ніж в контролі (табл.2).

Таблиця 1

Вплив кальцитоніну, в дозі 200 нг/кг маси тіла, на вміст жовчних кислот (мг/г маси тіла) в жовчі щурів (M±m)

Серія дослідів	Півгодинні проміжки часу	Жовчні кислоти						
		таурохолева	таурохено-дезоксихолева та тауродезоксихолева	глікохолева	глікохено-дезоксихолева та глікодезоксихолева	холева	хенодезоксихолева та дезоксихолева	сумарні
контроль n=15	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	4,79±0,76
кальцитонін n=16		2,89±0,06**	1,41±0,08*	1,91±0,11	0,51±0,06*	0,19±0,01	0,09±0,01	7,00±0,18*
контроль	2	1,94±0,18	0,96±0,10	1,36±0,29	0,23±0,0	0,27±0,06	0,12±0,02	4,87±0,62
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	7,46±0,24**
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	4,76±0,59
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	7,57±0,36**
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	4,50±0,54
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	7,65±0,45**
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	4,29±0,53
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	7,41±0,55**
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	4,13±0,50
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	7,06±0,53**
контроль	Сума за дослід	11,62±0,58	5,42±0,64	7,60±1,69	1,30±0,19	1,41±0,31	0,58±0,09	27,93±3,19
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	44,29±2,26**

Примітки: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 щодо контролю

Біохімічний аналіз жовчі показав, що під впливом кальцитоніну спостерігається збільшення абсолютного вмісту таурокон'югатів хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот в жовчі щурів. Після введення кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла, абсолютний вміст суміші ТХДХК+ТДХК збільшився вже на початку дослідів і достовірно перевищував показники контролю впродовж всього періоду спостереження (табл.1). Так, в першу півгодину дослідів дебіт ТХДХК+ТДХК збільшився на 50% (p<0,05); в другу – на 59,4% (p<0,01); в третю – на 64,9% (p<0,05); в четверту – на 76,7% (p<0,01); в п'яту – на 80,2% (p<0,01) і в шосту – на 80,7% (p<0,01). Всього за три години спостереження таурокон'югатів хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот секретувалося на 68,5% (p<0,01) більше ніж в контролі (Табл.1). Подібна динаміка змін абсолютного вмісту ТХДХК+ТДХК спостерігається й при застосуванні кальцитоніну в дозі 800 нг/кг маси тіла. Так в перші 30 хв дослідів дебіт ТХДХК+ТДХК збільшився на 42,4% (p<0,01); в другі – на 59,1% (p<0,01); в треті – на 86,4% (p<0,001); в четверті – на 138,9% (p<0,001); в п'яті – на 136,7% (p<0,001); в шості – на 137,8% (p<0,001). В

цілому за дослід сумарних тауродигідроксихоланових жовчних кислот секретувалося на 97% ($p < 0,001$) більше, ніж у інтактних тварин (табл.2).

Таблиця 2
Вплив кальцитоніну, в дозі 800 нг/кг маси тіла, на вміст жовчних кислот (мг/г маси тіла) в жовчі щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Півгодинні проміжки часу	Жовчні кислоти						сумарні
		таурохолева	таурохено-дезоксиколева та тауродезоксиколева	глікохолева	глікохено-дезоксиколева та глікодезоксиколева	холева	хенодезоксиколева та дезоксиколева	
контроль n=15	1	1,19±0,10	0,66±0,04	0,93±0,06	0,22±0,02	0,13±0,02	0,07±0,01	3,21±0,15
кальцитонін n=15		1,67±0,12*	0,94±0,09**	1,32±0,14**	0,36±0,04**	0,11±0,02	0,07±0,01	4,46±0,41**
контроль	2	1,17±0,11	0,66±0,05	0,90±0,06	0,22±0,02	0,12±0,01	0,07±0,01	3,13±0,17
кальцитонін		1,91±0,15**	1,05±0,11**	1,48±0,14***	0,42±0,04***	0,14±0,02	0,07±0,01	5,01±0,48***
контроль	3	1,12±0,06	0,59±0,04	0,83±0,06	0,20±0,04	0,11±0,01	0,06±0,01	2,79±0,14
кальцитонін		1,84±0,10***	1,10±0,14***	1,43±0,19***	0,41±0,04***	0,11±0,02	0,06±0,01	4,86±0,38***
контроль	4	1,03±0,05	0,54±0,03	0,77±0,05	0,18±0,02	0,10±0,01	0,06±0,01	2,59±0,13
кальцитонін		2,06±0,13***	1,29±0,13***	1,42±0,22***	0,41±0,05***	0,09±0,02	0,06±0,01	5,48±0,47***
контроль	5	0,95±0,05	0,49±0,03	0,68±0,04	0,16±0,01	0,10±0,01	0,05±0,01	2,37±0,11
кальцитонін		1,74±0,06***	1,16±0,15***	1,27±0,21***	0,38±0,07***	0,09±0,02	0,06±0,01	4,69±0,39***
контроль	6	0,88±0,05	0,45±0,03	0,66±0,05	0,15±0,01	0,09±0,01	0,05±0,01	2,19±0,13
кальцитонін		1,70±0,14***	1,07±0,11***	1,25±0,17***	0,34±0,04***	0,08±0,01	0,06±0,01	4,54±0,35***
контроль	Сума за	6,51±0,30	3,36±0,21	4,76±0,30	1,13±0,11	0,66±0,08	0,37±0,03	16,27±0,71
кальцитонін	дослід	10,39±0,63***	6,62±0,71***	8,17±1,05***	2,32±0,24***	0,62±0,11	0,38±0,07	29,02±2,37***

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ щодо контролю

Іншою важливою складовою кон'югованих жовчних кислот є глікохолати. Ми дослідили як змінюється абсолютний вміст цих компонентів жовчі після застосування гормону. Результати наших досліджень показали, що при дії кальцитоніну в дозі 200 нг/кг, спостерігається тенденція до збільшення дебіту глікохолевої кислоти в жовчі щурів. Проте це збільшення не було статистично вірогідним (табл.1). При збільшенні дози гормону до 800 нг/кг маси тіла, абсолютний вміст глікохолевої кислоти зріс вже у першій півгодинній пробі й залишився достовірно більшим, щодо відповідних контрольних показників, до кінця спостереження (табл.2). В першому півгодинному проміжку часу таке збільшення становило – 41,9% ($p < 0,01$); в другому – 64,5% ($p < 0,001$); в третьому – 72,3% ($p < 0,001$); в четвертому – 84,4% ($p < 0,001$); в п'ятому – 86,8% ($p < 0,001$) і в шостому – 89,4% ($p < 0,001$). В сумі за дослід глікохолевої кислоти секретувалося на 71,6% ($p < 0,001$) більше, ніж в контролі (табл.2).

Отримані нами дані хроматографічного аналізу свідчать, що при застосуванні кальцитоніну як у дозі 200 нг/кг маси тіла, так і в дозі 800 нг/кг маси тіла, відбувається зростання дебіту глікокон'югатів суміші хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот (табл.1). Так, після введення кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла, збільшення абсолютного вмісту ГХДХК+ГДХК в першій пробі жовчі становило 88,9% ($p<0,05$); в другій – 126,1% ($p<0,001$); в третій – 117,4% ($p<0,01$); в четвертій – 140% ($p<0,05$); в п'ятій – 152,6% ($p<0,05$) і в шостій – 111,2% ($p<0,05$). Всього за весь період спостереження сумарних глікодигідроксихоланових жовчних кислот виділилось з жовчю на 120,8% ($p<0,01$) більше, ніж в контролі (табл.1). При дії гормону в дозі 800 нг/кг маси тіла абсолютний вміст суміші ГХДХК і ГДХК також збільшився і приріст становив в першу півгодину дослідження 63,6% ($p<0,01$); в другу – 91% ($p<0,001$); в третю – 105% ($p<0,001$); в четверту – 127,8% ($p<0,001$); в п'яту – 137,5% ($p<0,001$) і в шосту – 126,7% ($p<0,001$). Всього за три години спостереження глікокон'югатів дигідроксихоланових кислот секретувалося на 105,3% більше, ніж у інтактних тварин (табл.2).

Порівняльний аналіз змін вмісту некон'югованих холатів в контролі і досліді показав, що гормон як в дозі 200, так і в дозі 800 нг/кг маси тіла не змінює абсолютний вміст вільних жовчних кислот щодо контрольних показників (табл.1, табл.2).

Дані джерел літератури свідчать, що на каналікулярній мембрані гепатоцитів присутні транспортери жовчних кислот – Mgr2 та BSEP, які мають високу спорідненість до кон'югованих з таурином та гліцином жовчних кислот [17]. Обидва транспортери є чутливими до коливань внутрішньоклітинного рівня цАМФ, зростання якого призводить до активації р38 α мітогенактивуючої протеїнкінази, яка, в свою чергу, стимулює біліарну екскрецію субстратів Mgr2 та BSEP [18–20]. Оскільки на гепатоцитах присутні кальцитонінові рецептори С1b типу [21], активація яких призводить до збільшення внутрішньоклітинного рівня цАМФ, ми можемо припускати, що зв'язування гормону з власними рецепторами активує каналікулярні транспортери Mgr2 та BSEP. Крім того, на ентероцитах тонкого кишечника розташований ентерогепатичний транспортер жовчних солей. Oatp3, який більш споріднений до глікокон'югатів дигідроксихоланових жовчних солей, тому вони швидше повертаються до печінки, ніж тригідроксихолати та повторно секретуються з жовчю [22]. З іншого боку, підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺ викликає скорочення мікрофіламентів гепатоцитів, що також посилює везикулярний транспорт жовчних кислот в жовч [23]. За результатами наших досліджень, при застосуванні кальцитоніну в дозі 800 нг/кг маси тіла, спостерігалось зростання абсолютного вмісту всіх кон'югованих жовчних кислот, в тому числі й глікохолевої кислоти. Зважаючи на це ми можемо припускати, що зі збільшенням дози гормону збільшується кількість зв'язаних з кальцитоніном рецепторів С1b типу з подальшою активацією каналікулярних транспортерів Mgr2 та BSEP.

Крім безпосереднього впливу на гепатоцити через власні рецептори, кальцитонін може опосередковано впливати на зовнішньосекреторну функцію печінки. Відомо, що кальцитонін є представником родини кальцитонінів, до якої

належать кальцитонін-ген-споріднений пептид, амілін та адреномедулін. За даними літератури, всі гормони кальцитонінової родини мають власні рецептори і проявляють перехресну реактивність між собою та власними рецепторами [24]. Так, відомо, що з кальцитоніновими рецепторами, окрім самого кальцитоніну, з різним ступенем спорідненості можуть зв'язуватися кальцитонін-ген-споріднений пептид, амілін та адреномедулін [25]. В свою чергу і кальцитонін може зв'язуватися не лише з власними рецепторами, а й з рецепторами інших гормонів кальцитонінової родини. Зокрема, зв'язуючись з аміліновими рецепторами, які локалізовані в області area postrema головного мозку, кальцитонін може діяти як аналог аміліну, викликаючи подібний біологічний ефект. Тобто, кальцитонін долає гематоенцефалічний бар'єр, що свідчить про можливість залучення центральних механізмів дії кальцитоніну на рівні цілісного організму [26].

ВИСНОВКИ

1. Кальцитонін, застосований внутрішньом'язово як у дозі 200 нг/кг маси тіла, так і в дозі 800 нг/кг маси тіла збільшує об'єм жовчі, що свідчить про холеретичний ефект гормону.
2. При дії кальцитоніну в дозі 200 нг/кг маси тіла, зростає абсолютний вміст таурохолатів та глікокон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот.
3. Кальцитонін в дозі 800 нг/кг маси тіла збільшує дебіт таурохолатів, а також глікокон'югатів як дигідрокси-, так і тригідроксихоланових жовчних кислот.
4. Абсолютний вміст вільних жовчних кислот при дії кальцитоніну не змінюється

Список літератури

1. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis / A.Crosignani, P.Battezati, W.Albisetti [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol.20, Iss.3. – P.633-637.
2. Hay J. A controlled trial calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / J.Hay, M. Malinchoc, E. Dickson // *J.Hepatology*. – 2001. – Vol.34 (2). – P.337-338.
3. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation / M. Valero, C. Loinaz, L. Larrodera [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1995. – Vol.57(1). – P.15-19.
4. Kanis J. Effect of calcitonin on vertebral and other fracture / J.Kanis, E.McCloskey // *Q.J.Med.* – 1999. – Vol. 92. – P.143-150.
5. Насонов Е. Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза: новый взгляд на «старую» проблему / Е.Насонов // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – Т.7, № 19. – С.907-913.
6. Calcitonin receptor regulation and responsiveness to calcitonin in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and macrophage colony-stimulating factor / A.Samura, S.Wada, S.Suda [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol.141, No 10. – P.3774-3782.
7. Arnala I. Salmon calcitonin (micalcalcine 200 iu) in prevention of bone loss after hip replacement / I.Arnala // *Scand. J. Surg.* – 2012. – Vol.101 (4). – P.249-254
8. Seema M. Evaluation of the analgesic effect of salmon calcitonin in metastatic bone pain / M.Seema, B.Sushma, J.Ranjan // *Unit of Anaesthesiology*. – 2003. – Vol. 9, Iss.1. – P.8-13
9. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission / B.Ammori, K.Becker, P.Kite [et al.] // *British J.of Surg.* – 2003. – Vol. 90 (2). – P.197-204
10. Canale D. Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis / D.Canale, R.Donabedian // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* – 1975. – Vol. 40 (4). – P.738-741

11. Broulik P. The role of calcitonin in hypocalcemia in acute experimental pancreatitis / P. Broulik , J. Skrha, V. Pacovsky // Experient. – 1981. – Vol. 37, Iss.5. – P.531-532
12. Cannarozzi D. Hypercalcitoninemia in pancreatitis-evidence for immunochemical heterogeneity / D. Cannarozzi , R. Donabedian // Experient. – 1977. – Vol. 33, Iss.4. – P.543-544
13. Jonderko K. Effect of calcitonin on gastric emptying in patients with an active duodenal ulcer / K. Jonderko // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P.430-435.
14. Dubay D. Intracerebroventricular calcitonin prevents stress-induced gastric dysfunction / D.Dubay, K. Ephgrave, J. Cullen // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 110, Iss.1. – P.188-192.
15. Effect of calcitonin on the formation, composition, and enzymatic activity of the hepatic bile in guinea pigs / A. Tarnawski, J. Bogdal, K. Dura [et al.] // Gut. – 1974. – Vol. 15, № 9. – P.703-705.
16. 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.
17. Misra S. Mechanisms by which cAMP increases bile secretion in rat liver and canalicular membrane vesicles / S. Misra, L. Varticovski, I. Arias // AJP – Gastrointest. Liver. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P.316-324
18. Cyclic AMP stimulates sorting of the canalicular organic anion transporter (Mrp2/cMoat) to the apical domain in hepatocyte couples / H. Roelofsen, C. Soroka, D. Keppler [et al.] // J. of Cel. Scien. – 1998. – Vol. 111. – P.1137-1145
19. Kusters A. Bile acid transporters in health and disease / A. Kusters, S. Karpen // Xenobiotic. – 2008. – Vol. 38 (7-8). – P.1043-1071
20. Schonhoff C.M. Cyclic AMP stimulates Mrp2 translocation by activating p38 α MAPK in hepatic cells / C.M. Schonhoff, C.R.L. Webster, M.S. Anwer // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.– 2010. – 298. – P.G667-G674.
21. Calcitonin gene expression in normal in normal human liver / S. Bracq, M. Machairas, B. Clement [et al.] // FEBS. – 1993. – Vol. 331. – P.15-18.
22. Kullak-Ublick G.A. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease G.A.Kullak-Ublick, B.Stieger, P.GMeier // Gastroenterol. – 2004. – V.126 (1). – P.322-342.
23. Watanabe S. Ca²⁺ causes active contraction of bile canaliculi: direct evidence from microinjection studies / S. Watanabe, M.J. Phillips // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1984. – 81. – P. 6164-6168.
24. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonins receptors / G.Poyner, P.Sexton, I.Mashall [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2002. – Vol. 54, №2. – P.233-246.
25. Hilton J. Identification of key components in the irreversibility of salmon calcitonin binding to calcitonin receptors / J.Hilton, M.Downton, P.Sexton // J. Endocrinol. – 2000. – Vol.166. – P.213-226.
26. Amylin receptors mediate the anorectic action of salmon calcitonin (sCT) / T.A. Lutz, S. Tschudy , P.A. Rushing [et al.] // Peptides. – 2000. – Vol. 21. – P.233-238.

Вашека І.П. Участие кальцитонина в регуляции внешнесекреторной функции печени у крыс / И.П. Вашека, С.П. Весельский, З.А. Горенко, Л.С. Карбовская, О.А. Гринченко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 1. – С.16-24.

В острых опытах на крысах с канюлированным общим желчным протоком изучали влияние кальцитонина на уровень холереза и спектр желчных кислот в желчи крыс. Показано, что кальцитонин в дозах 200 и 800 нг/кг массы тела увеличивает объем секретируемой желчи и содержание в ней таурохолатов. Установлено, что при внутримышечном введении кальцитонина в дозе 200 нг/кг массы тела наблюдается статистически достоверное увеличение абсолютного содержания гликоконъюгатов дигидроксиолоновых желчных кислот. А при действии кальцитонина в дозе 800 нг/кг массы тела увеличивается дебит гликоконъюгатов как дигидрокси-, так и тригидроксиолоновых желчных кислот. Достоверных изменений абсолютного содержания свободных желчных кислот при действии обеих доз кальцитонина не наблюдается.

Ключевые слова: кальцитонин, печень, желчные кислоты, гликохолаты, таурохолаты.

Vasheka I.P. Part of calcitonin in the regulation of exocrine function of the liver in rats / I.P. Vasheka, S.P. Veselsky, Z.A. Gorenko, L.S. Karbovska, O.A. Grinchenko // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2013. – Vol. 26 (65), No. 1. – P. 16-24.

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. It was shown that administration of calcitonin at doses 200 and 800 ng/kg body weight increase the secreted bile volume and content of taurocholates in the bile. The intramuscular introduction of calcitonin at dose 200 ng/kg body weight statistically significant increase absolute content of glucoconjugate dihydroxycholane bile acids. And the action of calcitonin at dose 800 ng/kg body weight increases yield glucoconjugate as dihydroxy- and trihydroxycholane bile acids. Significant changes in the absolute content of free bile acids by the action of both doses of calcitonin is not observed.

Keywords: calcitonin, liver, bile acids, glycocholates, taurocholates.

Поступила в редакцію 27.01.2013 г.