

УДК 612,35:616.36

О.В. БОРОВЕЦЬ, Є. М. РЕШЕТНИК, Ж.В. КАРТІФУЗОВА, О.В. БОНДЗИК,  
В.М. БАБАН, С.П. ВЕСЕЛЬСЬКИЙ, М.Ю. МАКАРЧУКНДІ фізіології імені академіка Петра Богача ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка,  
пр-т академіка Глушкова, 2, корп. 12, Київ, 03022

## **ВЗАЄМОДІЯ ЕСТРОНУ З ПЕПТИДАМИ ГІПОФІЗУ ПРИ РЕГУЛЯЦІЇ ЖОВЧОУТВОРЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ**

Вивчено вплив внутріпортального введення естрогену на співвідношення жовчних кислот, гідроксилювання жовчних кислот і рівень гормонів гіпофіза в крові щурів різної статі. Показано, що зміни в ефективності функціонування ферментів печінки залежить від рівня пролактину в крові.

*Ключові слова:* естроген, жовч, пептиди, ліпіди

Дія естрогену на динаміку холерезу та секрецію вільних і кон'югованих жовчних кислот, досліджена нами раніше у самок та самців щурів, свідчить про його істотний вплив на зовнішньосекреторну функцію печінки [3]. Показано також, що метаболічні перебудови певних ланок жовчнокислотного обміну за дії естрогену реалізуються завдяки його взаємодії з відповідними мембранними та цитоплазматичними білками-рецепторами [1]. Однак, застосований нами спосіб введення естрогену (внутрішньопортальна ін'єкція) і проведення гострої спроби на цілісній тварині дозволяють відобразити в експерименті комплексну дію гормону на організм.

Вплив естрогенів на метаболічні процеси у печінці, їх роль у розвитку патологій гепатобіліарної системи істотно залежать від регуляторної функції гіпофізу [2]. Численними дослідженнями, проведеними у минулому столітті, встановлено, що у гіпофізектомованих тварин дія стероїдів, в тому числі на низку печінкових ферментів (ферменти метаболізму стероїдів і ксенобіотиків, ізоформи цитохрому Р-450, псевдохолінестераза, гістидаза, ферменти синтезу ангіотензиногену) ослаблена, або взагалі відсутня [4, 5].

Відомо, що, окрім стимуляції синтезу і секреції пролактину [2] естрогени впливають також на експресію його рецепторів [10]. Як відомо, клітини печінки експресують як естрогенові рецептори, так і рецептори пролактину [7]. Отже, естрогени, впливаючи на рівень пролактину в організмі та на ключові механізми його дії щодо клітин-мішеней, можуть змінювати регуляторні ефекти цього гіпофізарного фактору на функції печінки. Крім цього, гормони гонад і гіпофізу, діючи кожен безпосередньо, можуть виявляти також взаємний вплив на реалізацію відповідних ефектів у печінці [2, 10]. Враховуючи те, що пролактин істотно впливає на функції печінки, в тому числі й на жовчосекреторну [2, 6, 7, 11, 13], можна припустити, що цей гіпофізарний пептид залучається також до опосередкування ефектів естрогену на холесекрецію.

З огляду на вищевикладене ми вважали за доцільне визначити співвідношення таких органічних компонентів жовчі як жовчні кислоти за дії екзогенного естрогену (8 мкг на 100 г маси тіла) у щурів обох статей і дослідити зміни концентрацій у крові цих тварин гіпофізарних факторів пролактину, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів.

### **Матеріал і методи досліджень**

Досліди проведені на білих щурах масою 180-250 г, які перед дослідом були позбавлені їжі на 18-20 годин з вільним доступом до води. Піддослідним тваринам, які знаходилися у гострому експерименті під тіопенталовим наркозом (6 мг на 100 г маси тіла тварини), болюсно внутрішньопортально вводили естроген (8 мкг на 100г маси тіла тварини), розчинений у 200 мкл фізіологічного розчину. Контрольній групі тварин аналогічним способом вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Після збору жовчі для біохімічного дослідження за методикою

описаною нами раніше [3], відбирали проби сироватки крові щурів. Таким чином, проби сироватки крові були зібрані через 2.5 години після внутрішньопортального введення естроу або тамоксифену. Надалі визначали у сироватці крові тварин вміст пролактину, фолікулостимулюючого та лютенізуючого гормонів за допомогою імуноферментного методу аналізу із використанням тест-системи HUMAN (Germany).

Особливості перебігу фізіолого-біохімічних процесів при секреції жовчі характеризували за коефіцієнтом кон'югації (співвідношення концентрацій кон'югованих до вільних жовчних кислот) та коефіцієнтом гідроксилювання (співвідношення концентрацій тригідроксихоланових до дигідроксихоланових жовчних кислот), які визначали за показниками концентрації різних фракцій холатів у півгодинних пробах жовчі.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для оцінки нормальності розподілу використовувався тест Шапіро-Вілка. Для оцінки значущих відмінностей між вибірками з нормальним розподілом даних використовувався t-критерій Стюдента. Відмінності між контролем та дослідом вважались вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

Всі експерименти із використанням тварин виконано у відповідності до Хельсінської декларації (Всесвітня медична асамблея, 1964), Декларації принципів толерантності (28 сесія ЮНЕСКО, 1995), Універсальної декларації по біоетиці та правах людини (ООН, 1997), норм Конвенції про захист прав людини у зв'язку з впровадженням нових біомедичних технологій, прийнятою у 1997 році у м. Ов'єдо (Іспанія) та ратифіковано Верховною Радою України у 2002 році, Закону України № 3447 IV "Про захист тварин від жорстокого поводження". Експериментальні дослідження не суперечать загально прийнятим біоетичним нормам і здійснені з дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних робіт та клінічних досліджень.

### Результати досліджень та їх обговорення

Як було нами раніше показано, у жовчі щурів самців, які опинилися під дією екзогенного естроу, значно збільшується концентрація всіх фракцій диоксихоланових жовчних кислот (кон'югованих та вільних) [3], а також таурохолевої та холевої кислот, що може бути свідченням як активації поліферментних систем кон'югації холевої кислоти із таурином, так і посилення їх біосинтезу і транспорту в тканині печінки самців. Варто зазначити, що процеси кон'югації холевої кислоти з гліцином помітно гальмувались у гепатоцитах самців [3]. Як наслідок спостерігалось зростання концентрації вільної холевої кислоти та зменшення концентрації її глікокон'югату і відповідно коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі самців зменшувався (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни коефіцієнтів кон'югації та гідроксилювання жовчних кислот під впливом естроу (8 мкг / 100 г) у самців білих щурів ( $M \pm m$ ), (n = 12)

№ проби жовчі	Півгодинні проміжки дослідів	Коефіцієнт кон'югації		Коефіцієнт гідроксилювання	
		Контроль	Естрон	Контроль	Естрон
1	9.00 - 9.30	22,10±3,18	<b>13,81±0,55*</b>	2,34±0,09	<b>2,04±0,06*</b>
2	10.00 - 10.30	22,72±3,86	14,51±0,65	2,46±0,06	<b>2,08±0,07**</b>
3	10.30 - 11.00	22,28±3,95	13,64±0,49	2,50±0,07	2,22±0,16
4	11.00 - 11.30	22,48±3,51	14,00±0,48	2,54±0,06	<b>1,97±0,11**</b>
5	11.30 - 12.00	20,32±3,13	13,92±0,48	2,74±0,20	<b>2,08±0,05**</b>
6	12.00 - 12.30	18,20±2,52	14,14±0,52	2,56±0,07	<b>2,11±0,07**</b>

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Значення коефіцієнта гідроксилювання жовчних кислот для жовчі самців після введення естроу суттєво зменшуються, що вказує на те, що досліджувана доза естроу сприяє не лише активації поліферментних систем, які забезпечують кон'югацію жовчних кислот із таурином, але і посилює їх біосинтез «кислим» шляхом із залученням мітохондріальних ферментів (табл. 1). Останнє пов'язане із активацією гормоном процесів тканинного дихання у печінці [3].

Виявлено статистично вірогідне збільшення коефіцієнта гідроксилювання жовчних кислот для жовчі самок щурів після внутрішньопортального введення естрогену (табл. 2). Це може вказувати як на стимулюючий вплив естрогену на ферментні системи гепатоцитів, які забезпечують гідроксилювання диоксихоланових жовчних кислот у гепатоцитах самок щурів, так і посилення синтезу тригідроксихолатів. Але, як показано нами у попередніх дослідженнях [3], концентрація тригідроксихоланової холевої кислоти впродовж досліду знижується.

Таблиця 2

Зміни коефіцієнтів кон'югації та гідроксилювання жовчних кислот під впливом естрогену (8 мкг / 100 г) у самок білих щурів ( $M \pm m$ ), (n = 11)

№ проби жовчі	Півгодинні проміжки досліду	Коефіцієнт кон'югації		Коефіцієнт гідроксилювання	
		Контроль	Естроген	Контроль	Естроген
1	9.00 - 9.30	17,28±2,56	17,06±1,07	2,00±0,08	2,00±0,06
2	10.00 - 10.30	17,56±2,29	18,40±1,32	2,00±0,08	<b>2,30±0,05**</b>
3	10.30 - 11.00	16,80±2,47	17,31±1,08	1,86±0,14	<b>2,41±0,11**</b>
4	11.00 - 11.30	17,70±2,16	17,81±1,16	1,94±0,06	<b>2,38±0,09**</b>
5	11.30 - 12.00	16,68±2,26	18,21±0,85	1,96±0,07	<b>2,45±0,08**</b>
6	12.00 - 12.30	15,66±2,19	19,84±1,52	1,98±0,07	<b>2,52±0,15*</b>

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Зважаючи на показники концентрації жовчних кислот у жовчі самок щурів при дії екзогенного естрогену та значення коефіцієнту їх кон'югації можна вважати, що цей гормон у застосованій дозі стимулює кон'югацію холевої кислоти із таурином у самок щурів, але не посилює її синтез. Виявлені зміни коефіцієнтів гідроксилювання та кон'югації можуть також свідчити про вплив естрогену на транспорт холатів через апікальний домен плазматичної мембрани гепатоцитів до первинних жовчних каналікул.

Порівняння значень коефіцієнтів кон'югації та гідроксилювання жовчних кислот у самців та самок щурів свідчить про значну різницю впливу естрогену на фізіологічні процеси, які забезпечують утворення, біотрансформацію та надходження жовчних кислот як до гепатоцитів, так і у первинні жовчні каналікули залежно від статі тварини (див. табл. 1, 2). Якби спостерігалася дія естрогену на зазначені показники лише у тварин однієї статі, можна було б говорити про реалізацію ефекту гормону лише в залежності від рівня експресії специфічних естрогенових рецепторів у гепатоцитах. Але ж естроген істотно і різноспрямовано змінює значення коефіцієнту гідроксилювання холатів у тварин різної статі (збільшує порівняно із контролем у самок і зменшує у самців), що вказує на складний системний вплив цього гормону на жовчосекреторні процеси. Такі відміни дії естрогену в залежності від статі тварин спонукають до думки про залучення інших регуляторних факторів до реалізації гепатотропної дії гормону, зокрема, пролактину, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів.

Виявилося, що естроген введений внутрішньопортально самцям щурів викликав статистично вірогідне збільшення концентрації пролактину в їх крові. Якщо у контрольній групі самців концентрація пролактину у сироватці крові складала  $1,00 \pm 0,19$  нг/мл, то у тварин, які підпадали під вплив естрогену концентрація пролактину досягала  $1,36 \pm 0,27$  нг/мл, тобто була на 36% вищою порівняно із контролем ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Натомість тамоксифен не викликав змін концентрації сироваткового пролактину порівняно із контролем.

При застосуванні естрогену на тлі дії тамоксифену не виявлено статистично вірогідних відмінностей у концентрації пролактину в крові самців щурів порівняно із контрольними значеннями.

У самців щурів не спостерігалася також статистично вірогідних змін концентрації фолікулостимулюючого гормону в крові як при дії естрогену, так і тамоксифену. Послідовна внутрішньопортальна інфузія тамоксифену і естрогену також не викликала статистично вірогідних змін вмісту фолікулостимулюючого гормону в крові самців щурів.

Концентрація гіпофізарних гонадотропінів у крові самців щурів через 2,5 години після внутрішньопортальної ін'єкції естрогену (8 мкг/100 г) і тамоксифену (286 мкг/100 г),  $M \pm SD$ , n=20

Гіпофізарний гонадотропін	Застосовані сполуки			
	фізіологічний розчин (контроль)	естрон	тамоксифен	тамоксифен + естрон
пролактин	1,00±0,19	<b>1,36±0,27*</b>	1,02±0,18	1,28±0,93
фолікулостимулюючий гормон	1,38±0,33	1,16±0,40	1,32±0,38	1,42±0,99
лютенізуючий гормон	3,30±0,19	3,26±0,19	3,18±0,50	3,50±0,95

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , концентрація пролактину представлена у нг/мл, концентрація фолікулостимулюючого і лютенізуючого гормонів представлена у мМО/мл

Концентрація лютенізуючого гормону не змінювалася порівняно із контролем як у самців, так і в самок щурів у всіх трьох експериментальних моделях: при дії естрогену, або тамоксифену окремо, а також при їх спільному послідовному застосуванні (табл. 3, 4). Тому можна припустити, що застосовані нами у трьохгодинному гострому експерименті препарати у вказаних дозах не ефективні щодо впливу на вміст у сироватці крові щурів лютенізуючого гормону.

Естрон, введений самкам щурів не змінював істотно вмісту пролактину у крові тварин. Не виявлено змін концентрації пролактину у крові самок щурів і при внутрішньопортальному введенні блокатора естрогенових рецепторів – тамоксифена (286 мкг / 100 г). Але за умов попереднього введення тамоксифену із наступною ін'єкцією естрогену концентрація пролактину зменшувалася до  $0,88 \pm 0,08$  нг/мл порівняно із  $1,10 \pm 0,13$  нг/мл у контролі (табл. 4).

Таблиця 4

Концентрація гіпофізарних гонадотропінів у крові самок щурів через 2,5 години після внутрішньопортальної ін'єкції естрогену (8 мкг/100 г) і тамоксифену (286 мкг/100 г),  $M \pm SD$ , n=21

Гіпофізарний гонадотропін	Застосовані сполуки			
	фізіологічний розчин (контроль)	естрон	тамоксифен	тамоксифен + естрон
пролактин	1,10±0,13	1,04±0,19	1,04±0,13	<b>0,88±0,08**</b>
фолікулостимулюючий гормон	1,50±0,25	1,32±0,52	1,60±0,60	<b>1,12±0,13**</b>
лютенізуючий гормон	3,20±0,28	3,40±0,58	3,52±0,79	3,28±0,26

Примітки: \*\* –  $p < 0,01$ , концентрація пролактину представлена у нг/мл, концентрація фолікулостимулюючого і лютенізуючого гормонів представлена у мМО/мл.

Таким чином, зниження концентрації пролактину у цьому випадку становило 20% ( $p < 0,01$ ). Вміст у крові самок фолікулостимулюючого гормону вірогідно не змінювався як при введенні окремо естрогену, так і тамоксифену. Однак, при послідовному введенні у кров ворітної вени тамоксифену та естрогену концентрація фолікулостимулюючого гормону в крові самок істотно знижувалася (від  $1,50 \pm 0,25$  мМО/мл у контролі до  $1,12 \pm 0,13$  мМО/мл у досліді, тобто на 25%,  $p < 0,01$ ).

Вірогідних змін концентрації лютенізуючого гормону в крові самок в зазначених умовах експерименту, не виявлено. Таким чином, у разі внутрішньопортального введення естрогену на тлі блокади естрогенових рецепторів тамоксифеном зменшується вміст у крові самок пролактину і фолікулостимулюючого гормону.

Аналізуючи результати проведеного дослідження можна зазначити, що естрон при одноразовому внутрішньопортальному введенні суттєво збільшує концентрацію пролактину в крові самців щурів (див. табл. 3), не викликаючи при цьому істотних змін концентрації

жодного із визначених гонадотропнів у крові самок щурів. За даними літератури пролактин істотно впливає на функціональний стан печінки. Так, показана його здатність змінювати текучість мембран гепатоцитів за рахунок чого здійснюється ауторегуляція активності (здатності до зв'язування ліганда) пролактинових рецепторів на плазматичній мембрані клітин печінки [6]. У спостереженні, що зроблене ще наприкінці семидесятих років минулого століття відзначається феномен гіперпролактинемії у частини пацієнтів із патологією печінки, який важко пояснити [15]. Надалі клінічними дослідженнями останніх п'яти років встановлено, що гіперпролактинемія є негативним прогностичним показником при патології печінки (цирозі) [8, 12], а також експериментально показано, що пролактин сприяє регенерації тканини печінки після її часткової резекції [13]. Цікавими є дані про стимулюючий вплив пролактину на експресію  $\text{Na}^+$ /таурохолат транспортного поліпептиду [7, 10] та про пригнічення його естрадіолом [7]. Вагомості таким ефектам пролактину надає той факт, що жовчосекреторний процес не можливий без злагодженої роботи транспортних систем гепатоцитів і холангіоцитів [10]. Відзначається також значна роль пролактину в патогенезі холестазу та його регуляторний вплив на екскреторну функцію печінки у особин різної статі [2]. Нашими дослідженнями встановлено, що естрон при одноразовому внутрішньопортальному введенні викликає збільшення концентрації пролактину у крові самців щурів, але не мав такої дії у самок. Імовірно, що деякі виявлені нами розбіжності в ефектах естроноу у щурів різної статі пов'язані саме із різним ступенем залучення пролактину як "посередника" до реалізації впливу естроноу на печінку. Зокрема, збільшення концентрації таурохолатів у жовчі щурів [3] може бути пов'язаним із зумовленим естроном стимулюючим впливом до збільшення концентрації пролактину та інтенсифікації транспорту таурохолевої кислоти з гепатоцитів у жовч.

Цікавим фактом слід вважати виявлені нами зміни (а саме зниження) рівня пролактину й фолікулостимулюючого гормону в крові самок щурів при спільному послідовному внутрішньопортальному введенні тамоксифену й естроноу (див. табл. 4). Ці особливості слід враховувати при застосуванні тамоксифену як лікарського препарату у медичній практиці. Особливої ваги таке застереження набуває при врахуванні по-перше, досить широкого застосування тамоксифену, по-друге, відомих фізіологічних і патофізіологічних ефектів фолікулостимулюючого гормону [14]. Холеретичні й гепатотропні ефекти фолікулостимулюючого гормону пов'язані перш за все із його впливом на холангіоцити і так звану секрецію протокової жовчі [9]. Тому порушення з боку функцій клітин жовчних проток (холангіоцитів) часом мають визначальне значення у розвитку патології гепатобіліарної системи у людини [16]. Експериментальні дослідження холерезу у щурів, завдяки специфічним особливостям гепатобіліарної системи цих тварин (відсутність жовчного міхура), значною мірою відображають процеси гепатоцитарної холесекреції. А отже, не виключено, що зменшення концентрації фолікулостимулюючого гормону також має значення в опосередкуванні дії лігандів естрогенових рецепторів на механізми утворення і секреції жовчі гепатоцитами.

## Висновки

1. Естрон (8 мкг на 100г маси тіла тварини, внутрішньопортальне одноразове введення у гострому експерименті) виявляє різний вплив на співвідношення тригідроксихоланових і дигідроксихоланових жовчних кислот у щурів різної статі, а саме викликає зменшення коефіцієнта гідроксилювання жовчних кислот у жовчі самців та збільшення коефіцієнта гідроксилювання жовчних кислот у жовчі самок. Отже, естрон у застосованій дозі стимулює біосинтез жовчних кислот так званим «кислим» шляхом за участю відповідних мітохондріальних ферментів у клітинах печінки самців. Натомість у гепатоцитах самок естрон виявляє стимулюючий вплив на ферментні системи гідроксилювання диоксихоланових жовчних кислот.
2. У самців щурів під впливом естроноу (8 мкг на 100 г маси тіла тварини, внутрішньопортальне одноразове введення у гострому експерименті) збільшується концентрація пролактину у крові. Однак, такий ефект відсутній у самок щурів. Зважаючи, зокрема, на літературні дані про дію пролактину на активність транспортних білків для

жовчних кислот, можна припустити, що цей регуляторний пептид залучений до реалізації впливу естрогену на жовчосекреторну функцію печінки самців щурів.

3. Виявлене в крові самок щурів зниження рівня пролактину й фолікулоstimулюючого гормону при спільному послідовному внутрішньопортальному введенні тамоксифену й естрогену мають враховуватися при застосуванні тамоксифену в клінічній практиці, а також вказують на можливе залучення цих гіпофізарних пептидів до опосередкування дії лігандів естрогенових рецепторів на механізми утворення і секреції жовчі.

1. *Бабичев В.Н.* Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 32–38.
2. Кушнарєва Н.С. Влияние пролактина на показатели экскреторной функции печени при индукции и снятии холестаза у самок крыс / Н.С. Кушнарєва, О.В. Смирнова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.147, № 11. – С. 511–515.
3. *Особливості* жовчоутворення у щурів різної статі за дії естрогену / [О.В. Климок, О.В. Бондзик, Є.М. Решетник та ін.] // Фізіол. журн. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 52-57.
4. *Розен В.Б.* Половые гормоны и их циторепция в множественном контроле функций печени / В.Б. Розен // Вестник АМН СССР. – 1983. – № 2. – С. 80–86.
5. *Розен В.Б.* Рецепторы и стероидные гормоны. / В.Б. Розен, А.Н. Смирнов. – М.: Изд-во МГУ. – 1981. – 310 с.
6. *Dave J.R.* Prolactin modifies the fluidity of rat liver membranes / J.R. Dave, R.A. Knazek, S.C. Liu // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1981. – Vol. 100, Issue 1. – P. 45–51.
7. *Differential* regulation of hepatic bile salt and organic anion transporters in pregnant and postpartum rats and the role of prolactin / [J. Cao, L. Huang, Y. Liu et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 140–147.
8. *Expression* and distribution of prolactin receptor in normal, fibrotic, and cirrhotic human liver / [J. Simon-Holtorf, H. Monig, H.J. Klomp et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2006. – V. 114. – P.584–589.
9. *Follicle-stimulating hormone* increases cholangiocyte proliferation by an autocrine mechanism via cAMP-dependent phosphorylation of ERK1/2 and Elk-1 / [R. Mancinelli, P. Onori, E. Gaudio et al. ] // AJP – GI. – 2009. – Vol. 297. – G11–G26.
10. *PRL*, placental lactogen, and GH induce Na<sup>+</sup>/taurocholate-cotransporting polypeptide gene expression by activating signal transducer and activator of transcription-5 in liver cells / [J. Cao, P.M. Gowri, T.C. Ganguly et al.] // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 4212–4222.
11. *Prolactin* increases hepatic Na<sup>+</sup>/taurocholate co-transport activity and messenger RNA post partum / [T.C. Ganguly, Y. Liu, J.F. Hyde et al.] // Biochem J. – 1994 – Vol. 303. – P.33–36.
12. *Prolactin* levels in patients with cirrhosis increase with severity of liver disease / [J. Payer, T. Koller, L. Baqi J. Kollerova] // Endocrine Abstracts. – 2008. – Vol. 16. – P. 436.
13. *Prolactin's* role in the early stages of liver regeneration in rats / [I. M. Olazabal, J.A. Muñoz, C. Rodríguez-Navas et al.] // J. Cell. Physiol. – 2009. – Vol. 219, №3. – P. 626–633.
14. *Role* of sex hormones in the modulation of cholangiocyte function / [R. Mancinelli, P. Onori, S. DeMorrow et al.] // World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. – 2010. – Vol. 1. – P. 50–62.
15. *Serum* prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia / [M.Y. Morgan, A.W. Jakobovits, M.B. Gore et al.] // Gut. – 1978. – Vol. 19, № 3. – P. 170–174.
16. *Zsembery A.* Bile formation: a concerted action of membrane transporters in hepatocytes and cholangiocytes / A. Zsembery, T. Thalhammer, J. Graf // News Physiol. Sci – 2000. – Vol. 15. – P. 6–11.

*О.В. Боровец, Е. М. Решетник, Ж.В. Картифузова, О.В. Бондзик, В.М. Бабан, С.П. Весельський, М.Ю. Макарачук*

НИИ физиологии им. академика Петра Богача ННЦ «Институт биологии» Киевского национального университета им. Тараса Шевченко, Украина

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭСТРОНА С ПЕПТИДАМИ ГИПОФИЗА ПРИ РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

Изучено влияние внутрипортального введения эстрогена на соотношение желчных кислот, гидроксирование желчных кислот и уровень гормонов гипофиза в крови крыс разного пола. Показано, что изменения в эффективности функционирования ферментов печени зависят от уровня пролактина в крови.

*Ключевые слова:* эстроген, желчь, пептиды, липиды

*O.V.Borovets, E.M.Reshetnik, Zh.V.Kartifuzova, O.V.Bondzyk, V.M.Baban, S.P.Veselsky, M.Yu. Makarchuk.*

National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine.

#### INTERRELATIONS OF ESTRON WITH HYPOPHYSIS' PEPTIDES IN REGULATION OF BILE FORMATION IN THE RATS OF DIFFERENT SEX

Influence of the intraportal injected estron on both the processes of bile acids conjugation, and hydroxylation of the bile acids and the level of the hypophysis hormones in the blood of different sex rats has been studied. It was shown, that the changes in efficiency of the liver enzymes functionation coincide with the such of the prolactin level in blood.

*Key words: estron, bile, peptides bilious lipids*

Рекомендує до друку

Надійшла 5.06.2012

В.В. Грубінко

UDC 597.5:577.12: 57.047

V.Z. KURANT, V.V. GRUBINKO, V.Ya. BYYAK, V.O. KHOMENCHUK

Ternopil V. Hnatiuk National Pedagogical University  
Kryvonosa Str.2, Ternopil city, 46027

#### **INFLUENCE OF HEAVY METALS IONS ON THE CONTENT OF PROTEINS AND NUCLEIC ACIDS IN THE ORGANISM OF FRESHWATER FISH**

---

From the launched research we obtained the aggregate data that confirm and broaden our concept of the important role of protein and nucleic metabolism in the processes of detoxication of heavy metals ions, formation of resistance to them and also allow making an integrated estimation of biochemical reaction of carp organism to chronic intoxication.

*Key words: freshwater fish, proteins, nucleic acids, heavy metals*

Contamination of water reservoirs by heavy metals is one of the limiting factors of aquatic ecosystems functioning and their biological productivity. Being part of many organic substances, or engaging them in the interaction, they influence many biochemical processes in aquatic organisms. The ions of metals can form strong connections in the tissues along with various biologically active centres, including the sulphur-containing ligands that may be enclosed in proteins and amino acids. Their activity is related to the enzymes that contain metal ions in their composition or are actuated by them [6, 10].

One of the basic principles of biochemical adaptation of an organism is to maintain the structural and functional integrity of macromolecules. Much of this is applied to proteins and nucleic acids – biopolymers that perform an extremely important role in the adaptation of aquatic lives to environmental conditions [10].

#### **Materials and methods**

The object of the given research was carp – *Cyprinus carpio* L. For the experiment the 2 year old fish with the mass of 250-300 grams were rummaged from the natural stews of Ternopil region (Zalistsi